

Aus der Inneren und Infektionsabteilung des
Städt. Behring-Krankenhauses, Berlin-Zehlendorf
Direktor: Professor Dr. med. Fritz A. Pezold

Zur Wirkungsweise anaboler Steroide bei chronisch Leberkranken

(auf Grund eigener Untersuchungen
und Beobachtungen mit Emdabol ^(R))

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hanfried Reinhard Tromm

aus Berlin

1970

Aus der Inneren und Infektionsabteilung des
Städt. Behring-Krankenhauses, Berlin-Zehlendorf
Direktor: Professor Dr. med. Fritz A. Pezold

Zur Wirkungsweise anaboler Steroide bei chronisch Leberkranken

(auf Grund eigener Untersuchungen
und Beobachtungen mit Emdabol ^(R))

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hanfried Reinhard Tromm

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x
Referent: Professor Dr. med. Fritz A. P e z o l d
Korreferent: Professor Dr. med. Max S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 27. Januar 1970

W i d m u n g

Diese Arbeit ist meinem Vater
und dem Gedenken an meine
verstorbene Mutter gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einführung	4
II. Literaturübersicht	5 - 26
III. Eigene Untersuchungen und Beobachtungen	27 - 58
IV. Ergebnisse	59 - 67
V. Diskussion	68 - 72
VI. Zusammenfassung	73 - 74
VII. Literaturverzeichnis	75 - 79
VIII. Lebenslauf	

Einführung

Die positiven Wirkungen der anabolen Steroide auf Eiweißmangelzustände bei verschiedenen Krankheitsbildern (Osteoporose, Kachexie, chronische Nierenkrankheiten) sind seit einiger Zeit bekannt.

Die klinische Medizin bedient sich heute routinemäßig dieser Pharmaka, um negative Stickstoffbilanzen auszugleichen und um eine allgemein roborierende Wirkung bei den Patienten zu erzielen. So lag der Gedanke nahe, auch bei chronisch Leberkranken diese Medikamente einzusetzen, um regulierend in ihren gestörten Proteinstoffwechsel einzugreifen.

Nun ist aber diese spezielle Indikationsstellung deswegen umstritten, weil man immer wieder unter der Anabolikatherapie zumindest passagere - zuweilen sogar tödliche - Leberfunktionsstörungen beobachtet hat. Bei genauerer Analyse der Ergebnisse stellte man fest, daß es vorzugsweise in C₁₇-Stellung alkylierte Steroide waren, die solche Effekte hervorriefen.

Da die oralen Anabolika sich im wesentlichen auf diese Gruppe beschränken, ergibt sich die praktisch und klinisch außerordentlich bedeutsame Frage, ob eine Therapie mit oral wirksamen Anabolika vom ärztlichen Standpunkt aus zu vertreten sei.

Die vorliegende Studie macht es sich zur Aufgabe, bei mit einem neueren oralen Anabolikum (Emdabol^(R)) behandelten leberkranken und lebergesunden Patientenkollektiv durch regelmäßige Kontrolle der klinischen und biochemischen Leberdiagnostik die Berechtigung der oben erwähnten Befürchtungen nachzuprüfen.

Biologische und chemische Natur der anabolen Substanzen

Biologisch handelt es sich bei den anabolen Steroiden um Wirkstoffe, die in der Lage sind, einen Organismus von einem dynamischen Fließgleichgewicht der Iso- oder Katabolie im Eiweißstoffwechsel in das Stadium der Anabolie zu überführen. Chemisch sind es Derivate des Testosterons; ihnen allen gemeinsam ist das Cyclopentanoperhydrophenantren-Grundgerüst. Sie unterscheiden sich von dem natürlichen Hormon aber je nach der Art ihrer Substitution durch ihre abgeschwächte androgene Wirkungskomponente.

Meist handelt es sich um Substanzen, die entweder am Kohlenstoffatom 17 alkyliert oder an C-19 verestert sind.

Das Ziel bei der Entwicklung dieser Präparate war es, die beiden Wirkungskomponenten, nämlich die anabole und die androgene Wirkung möglichst weit zu dissoziieren.

Allgemein wird die anabol-androgene Relation eines solchen Steroids im Tierexperiment ausgedrückt durch das Verhältnis der Gewichtszunahmen des *Musculus levator ani* einerseits, der Prostata bzw. der Samenbläschen andererseits.

Die gebräuchlichsten Verbindungen

19-nor-Testosteron-17 β -cyclohexylpropionat (NTCHP)

"Anabolicum" (Sanabo, Wien)

17 α -Methyl-17 β -hydroxy-androsta-1,4-dien-3-on (Methandrostenolon) "Dianabol" (Ciba, Basel)

19-nor-Testosteron-17 β -decanoat (Nandrolondecanoat)

"Deca-Durabolin" (Organon, Holland)

19-nor-Testosteron-17 β -phenylpropionat (Nandrolon)

"Durabolin" (Organon, Holland), "Norbalin" (Bieffe, Frankreich)

1 α -, 7 α -, Bis(acethylthio) 17 α -methyl-17 β -hydroxy-androsta-4-en-3-on "Emdabol" (Merck, Darmstadt)

17 α -Äthyl-17 β -hydroxy-19-nor-androsta-4-en-3-on (Noräthandrolon, Äthinylnortestosteron) "Nilevar" (Searle, USA)

- 1-Methyl-17 β -hydroxy-5 α -androst-1en-3on-17-önanthat
(Methenolonönathat) "Primobolan-Depot" (Schering, Berlin)
- 1-Methyl-17 β -hydroxy-5 α -androst-1en-3on-17-azetat (Methenolonazetat) "Primobolan" (Schering, Berlin)
- 17 α -Methyl-11 β ,17 β -dihydroxy-9 α -Fluor-androst-4en-3on
(Fluoxymesteron) "Ultandren" (Ciba, Basel)
"Halotestin" (Upjohn, USA)
- 17 α -Methyl-17 β -hydroxy-5 α -androstan-(3,2-c)-pyrazol
(Androstanazol) "Winstrol" (Winthrop, USA)
"Stromba" (Winthrop, Frankfurt/M)

Im folgenden werden aus Gründen der besseren Übersicht die Trivialnamen verwendet werden; dennoch erscheint die tabellarische Übersicht mit den wissenschaftlichen Namen notwendig, denn die im Schrifttum diesbezüglich herrschende Unklarheit kann die Orientierung bisweilen erschweren.

Verschiedentlich ist die Nomenklatur mißverständlich, es kommt sogar vor, daß Trivialnamen unabhängig voneinander aufgeführt werden, obwohl sie in Wirklichkeit ein und dieselbe chemische Verbindung bezeichnen.

Die Applikationsart

Für die parenterale Medikation werden 17- Ester verwendet, weil sie sowohl die Wirkungszeit verlängern als auch die Wirksamkeit steigern. Die Propionat- und Azetatester zeichnen sich durch einen raschen, ca. 4 Tage anhaltenden Effekt aus, die Ester der Phenyl- und Cyclopentylpropionsäure haben eine durchschnittliche Wirkungsdauer von ein bis zwei Wochen und die Depotpräparate mit Decanoat- oder Önanthat-Substituenten am Kohlenstoffatom 17 wirken in der Regel etwa vier bis sechs Wochen. Mit diesen C-17 - Estern wird ein für längere Zeit konstanter Steroidspiegel erreicht.

Die orale Therapie mit reinem Testosteron ist kaum möglich, da es wegen seiner raschen Inaktivierung in der Leber auch in überhöhten Dosen unwirksam ist.

Diese Inaktivierung kommt dadurch zustande, daß eine Oxydation an der 17β -Gruppe zum praktisch wirkungslosen Androst-4-en-3,17-dion führt. Um dies zu verhindern, hat man sich der alpha-Alkylierung an C-17 bedient, denn die mit diesem Schritt tertiär gewordene OH-Gruppe kann nun nicht mehr zum Keton oxydiert werden (101). Mit Ausnahme des Methenolonazetats waren bisher alle oralen Anabolika an C-17-alpha alkyliert. Dies ist bedeutsam, weil im Verlauf der anabolen Medikation aufgetretene pathologische Befunde der Leberdiagnostik in Zusammenhang mit dieser Konstitution gebracht wurden.

Die Indikationen

Seit KOCHAKIAN in den dreißiger Jahren die anabole Wirksamkeit des Testosterons entdeckte, wurde das Hormon bzw. seine synthetischen Derivate therapeutisch bei allen Zuständen angewendet, die mit reduziertem Allgemeinzustand oder negativer Stickstoffbilanz einhergingen, so bei Anämien, Hyperthyreose, Muskeldystrophie, Osteoporose, chronischen Nierenleiden, langdauernder Corticosteroidbehandlung und nach schweren Operationen. Auf GIROLAMI (34, 35) geht die Empfehlung zurück, anabole Steroide auch bei Leberkrankheiten, vor allem bei der chronischen Hepatitis und der Cirrhose, anzuwenden.

Man erhoffte sich von dieser Medikation eine günstige Beeinflussung des meist dekompensierten Proteinhaushaltes solcher Patienten, die sich in einem Anstieg der onkotisch wirksamen Albuminfraktion, einer Abflachung der Gamma-Globulinzacke und - in gewissem Umfang - einer Ausschwemmung des Ascites ausdrückt. Diese Befunde konnten zum großen Teil von anderen Autoren bestätigt werden (3,4,23, 24,28,32,59,60,61,67,82,95,97).

Hinzu kamen allgemein roborierende und appetitsteigernde Effekte, die bei inappetenten, adynamischen Leberkranken besonders erwünscht sind. Schließlich konnten ALVA und IBER (2) bei Leberpatienten im doppelten Blindversuch mit Dianabol und Placebo eine juckreizstillende Wirkung des Anabolikums konstatieren.

GRAMSCH stellte fest, daß die Haut der mit Anabolika behandelten Patienten ihre "Leberfarbe" verlor und einen frischen, rosigen Schimmer erhielt (37).

Die akute Hepatitis sollte im allgemeinen keine Indikation für eine anabole Therapie sein (5); denn die unter längerer Anabolikabehandlung verbesserte Stickstoffbilanz normalisiert sich, wie die Erfahrung zeigt, auch ohne Medikamente.

Die Wirkungsweise

Folgende Beziehungen zwischen Proteinstoffwechsel einerseits und anabolen Steroiden andererseits können als gesichert gelten:

- a) Unter ihrer Wirkung kommt es zu einer Vermehrung der Gewebeiweißbildung, die erkennbar ist an einer Positivierung der Bilanzen von Stickstoff, Phosphor, Calcium, Kalium und Wasser.
- b) Das Ausmaß der anabolen Wirksamkeit ist von einer optimalen Eiweißzufuhr in der Nahrung abhängig.
- c) Nach einer gewissen Zeit wird die Stickstoffretention geringer (wearing-off-Phänomen) und läßt sich auch durch Dosiserhöhungen nicht beliebig steigern. Nach Absetzen der Steroide wird gelegentlich ein passageres Negativwerden der Stickstoffbilanz beobachtet (rebound-Phänomen).
- d) Sowohl der Reststickstoff im Serum als auch die Stickstoffausscheidung im Stuhl bleiben unverändert.

Die Frage, wie es zur Entstehung einer positiven Stickstoffbilanz im einzelnen kommt, ist noch nicht genügend geklärt.

Es kommen die Möglichkeiten einer gesteigerten Proteinsynthese, eine Verlangsamung des physiologischen Eiweißabbaus und eine Verminderung der in Harnstoff umgewandelten Aminosäuren in Betracht.

TORIZUKA, HAMAMOTO et al. (92) kamen auf Grund ihrer Bilanzversuche mit radioaktiv markiertem Glycin bzw. Humanserumalbumin zu dem Ergebnis, daß die Anabolika den Eiweißstoffwechsel nicht indirekt, also durch Hemmung der katabolen Vorgänge beeinflussen, sondern daß die Proteinsynthese direkt beeinflußt wird.

Für diese Annahme spricht auch die oben erwähnte Notwendigkeit einer ausreichend eiweißhaltigen Ernährung sowie einer ausreichenden Kalorienzufuhr. Wie diese Einflußnahme auf die Proteinsynthese aussieht, ist noch nicht im einzelnen abgeklärt. Die vorliegenden Forschungsergebnisse können wohl dahingehend zusammengefaßt werden, daß unter Anabolika sowohl der RNS-Gehalt der Zelle als auch die Wirkung aminosäureaktivierender Fermente erhöht war, während die DNS, also Operator-Regulator- und Strukturgene unbeeinflußt blieben.

Eine schlüssige Interpretation und Koordination liegt noch nicht vor.

Die erhöhte Aktivität der aminosäureaktivierenden Fermente und der ansteigende RNS-Gehalt werden auf verschiedene Arten interpretiert. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß der Angriffspunkt der Anabolika in der Leberzelle selbst liegt, einige nehmen allerdings auch eine eventuelle Verbesserung des Stoffwechsels in der Muskulatur an.

HAUSS, GERLACH et al. (39) diskutieren eine proteinretinierende Wirkung in der Leberzelle, die die Sekretion von

Aminosäuren verhindert. ORLANDI und JEZEQUEL (71) sehen die Wirkung der Anabolika in einer "allgemeinen Stimulierung" der Leber. Morphologischer Hinweis darauf ist die elektronenmikroskopisch zu beobachtende Ansammlung von Lysosomen und Mitochondrien an der Peripherie der Leberzelle. Im Gegensatz dazu finden sich beim Zugrundegehen der Zelle Mitochondrien und Lysosomen besonders nahe beim Zellkern. CARBONE und Mitarbeiter (11) glauben, daß unter der Einwirkung von Methyltestosteron konjugiertes Bilirubin von den Leberzellen rückresorbiert werden kann. Das wäre also eine Anzeige dafür, daß eine selektive Beeinträchtigung der exkretorischen oder sekretorischen Funktionen der Leberzelle stattfinden kann, eine Vorstellung, auf die später noch einmal ausführlich eingegangen werden wird.

Auch die morphologischen Befunde, auf Grund derer die einzelnen Autoren ihre Schlüsse auf den Stoffwechsel der Anabolika ziehen, sind nicht einheitlich. CLODI et al. (13) fanden elektronenoptisch die Mikrovilli nach der Zufuhr anaboler Steroide in den Leberzellen verringert und verkleinert und auch die Gallenkapillaren verkleinert.

ORLANDI und Mitarbeiter (71) sahen elektronenmikroskopisch in den Leberparenchymzellen eine auffällige Glykogenansammlung, außerdem eine Gruppierung von Mitochondrien und Ergastoplasma am sinusoidalen Pol der Zelle.

Bemerkenswert erscheint der Einfluß anaboler Steroide auf den Fettgehalt der Leber. DESAULLES et al. (19) stellten bei kastrierten Ratten ein Verschwinden der Leberverfettung unter Methandrostenolon fest. WERNER et al. (99) erreichten im klinischen Versuch mit dem gleichen Präparat ebenfalls einen weitgehenden Rückgang der Verfettung. Bei einer Kontrolluntersuchung fünfzig Tage nach Absetzen des Medikaments zeigte sich schon wieder beginnende fettige Infiltration. Auch FRANKEN et al. (101) stellten in einigen Fällen ein Zurückgehen des Fettgehaltes der Leber fest.

Die Deutung dieser Phänomene ist unterschiedlich.

Während KOCHAKIAN (52) vermutet, daß bei verminderter Gluconeogenese aus Protein unter Testosteron der Energiebedarf des Organismus durch gesteigerte Fettoxydation aufrechterhalten wird, neigen WERNER et al. (99) mehr zu der Annahme, daß eine verstärkte Glykogenspeicherung der Grund dieser vermehrten Fettoxydation sei. Diese Auffassung würde durch die elektronenmikroskopischen Befunde ORLANDIs gestützt werden.

Tierexperimente ergaben eine eindeutige Schutzfunktion der Anabolika bzw. des Testosterons bei Vergiftungen mit Allylalkohol (EGER, 22) und Tetrachlorkohlenstoff (GERMER, REGOECZI, 31).

RINGOLD (78) vermutet, daß der androgene Effekt durch eine Reaktion der α -Seite des Moleküls mit Zell- oder Enzymoberflächen ermöglicht wird; möglicherweise könnte gleiches auch für die anabole Wirkung zutreffen, da α -Substituenten die Aktivität herabsetzen.

Im Zusammenhang mit der Wirkung der Anabolika in der Leber wird auch noch das Problem der Beeinflussung malignen Wachstums durch diese Substanzen diskutiert.

FIRMINGER und REUBER (25) gingen von der Beobachtung aus, daß die Bindungen von Carcinogenen an Leberzeleiweiß den ersten Schritt bei der Lebercarcinomentstehung darstellt. Die die Proteinsynthese stimulierenden Anabolika würden dann möglicherweise eine gesteigerte Carcinogenbindungs-kapazität bedingen. Da nun diese gebundenen Carcinogene vor allem in den RNS-haltigen Mikrosomen gefunden werden, also am Ort der Eiweißsynthese, könnte das Carcinogen in neugebildetes Eiweiß eingebaut werden und so zu abnormem Protein führen. Die Vorstellungen über die Wirkungsweise der Anabolika sind also insgesamt divergierend und bedürfen noch einer genauen Aufklärung.

Die Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen gelten das Prostatakarzinom, dessen Wachstum die Anabolika beschleunigen und die Schwangerschaft, weil die Substanzen wegen ihrer zum Teil recht engen chemischen Verwandtschaft mit den Gestagenen die Gefahr einer Fruchtschädigung bieten.

Als fragliche Kontraindikationen werden von SCHULZE (89) auch akute Lebererkrankungen genannt.

Die Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die von den einzelnen Autoren auf die Therapie mit anabolen Steroiden zurückgeführt werden, sind äußerst zahlreich und reichen von banalen Irritationerscheinungen des Magen-Darmtraktes bis hin zum tödlichen Leberkoma.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle werden diese Nebenwirkungen besonders bei oraler Gabe beobachtet.

Diese Auswirkungen sollen hier eingehend dargestellt werden, da bei den Warnungen vor der Therapie mit in C-17 alkylierten oralen Substanzen immer wieder auf sie verwiesen wird.

Die Gefahren liegen einmal auf hormonellem Gebiet. SCHULZE beobachtete Menstruationsanomalien, Virilisierungerscheinungen, Akne, Steigerung der Libido. Bei Männern stellte er eine Hemmung der Spermiogenese oder Gonadotropinsekretion fest. Bei Kindern besteht die Gefahr einer Beschleunigung der Skelettreifung.

KRÜSKEMPER nennt Störungen des Wasser- und Elektrolyt-haushaltes, fernerhin Neigung zu Ödemen.

Unverträglichkeitserscheinungen von Seiten des Gastrointestinaltraktes sollen bei oraler Verabreichung häufig auftreten. Sie bestehen in Übelkeit, Appetitverlust, Erbrechen und Durchfällen.

Als ausgesprochen gefährlich wird die gelegentlich gemachte Beobachtung einer Störung der Ausscheidungsfunktion der Leber gedeutet, die von der passageren Bromthaleinretention über den Steroidikterus bis hin zur cholestatischen Hepatose reicht. Die Bedeutung der cholestatischen Hepatose ist außerordentlich groß, da ihre Häufigkeit sehr zunimmt, ihre Ätiologie und Genese aber keineswegs erklärt sind und aus diesem Grund nur die Möglichkeit einer Prophylaxe bleibt. Falls die Vermutung einiger Autoren zuträfe, daß bestimmte Anabolika geeignet sind, intrahepatische Cholestasen hervorzurufen, dann wäre diese Therapie gerade bei Patienten mit vorgeschädigter Leber nicht vertretbar.

Aus diesem Grunde soll auf die im Verlauf der Therapie beobachteten Leberfunktionsstörungen bzw. Änderungen der Leberfunktion ausführlich eingegangen werden.

Zur Methodik muß bemerkt werden, daß die Versuchsbedingungen der einzelnen Autoren sich erheblich voneinander unterscheiden (unterschiedliches Patientengut, Frage der Sicherung der einzelnen Diagnosen, Applikation anderer Medikamente außer den anabolen Steroiden) und deswegen nicht immer ohne weiteres vergleichbar sind.

Die Elektrophorese

Über die Beeinflussung der Elektrophorese durch anabole Hormone herrscht noch weitgehende Einigkeit. Nahezu regelmäßig wurde ein Anstieg der Albumine gefunden, so unter Methandrostenolon (4), NTCHT (3), Nandrolon (23,24), Nandrolondecanoat (67), wobei die Wirkung dieses Depotpräparates erst nach sechs Monaten manifest wurde und nach achtzehn Monaten eine Normalisierung der Albuminfraktion erreicht war, - Methenolon (59,82,84,86,95) - hier tritt, wie sonst auch meist, die Wirkung innerhalb von fünf Monaten ein.

WELLER (96) beobachtete unter Methenolonazetat ebenfalls

einen Albuminanstieg, ließ dann das Anabolikum für einige Zeit weg und stellte später, bei erneuter anaboler Therapie auch wieder eine erneute Albuminvermehrung fest. Für das Methenolonönanthat fand WEWALKA (104) eine Anlaufzeit von zirka sechs Monaten.

WERNER, HITZ et al. (99) fanden unter Methandrostenolon einen leichten Abfall der Albumine, desgleichen v. STUDNITZ und BEREZIN (90) mit Methyltestosteron und Testosteronpropionat. KRÜSKEMPER (56) beobachtete nach Gabe von Methenolon (bzw. -azetat) ebenfalls einen Abfall der Albumine und des Albumin-Globulin-Quotienten, denn proportional war ein Anstieg der Gammaglobuline zu verzeichnen.

Das Gesamteiweiß

BEIGLBÖCK und BRUMMUND (4) konnten unter Methandrostenolon nur dort einen Zuwachs registrieren, wo das Gesamteiweiß vorher erniedrigt gewesen war, bei anfänglich normalem Wert war keine Veränderung zu konstatieren.

MÜTING (67) stellt bei Nandrolondecanoat einen gewissen Zuwachs fest, desgleichen WELLER (95) unter Methenolon.

FIEGEL und KELLING (24) begründen den Eiweißabfall, den sie unter Nandrolon festgestellt hatten, mit der katabolen Wirkung einer parallellaufenden Glukokortikosteroidbehandlung.

Die Gammaglobuline

Während KRÜSKEMPER unter Nandrolondecanoat den erwähnten Anstieg konstatierte, wurden entgegengesetzte Befunde erhoben von FRANKEN, DAVECKE et al. (28) unter Methandrostenolon, WELLER (95) unter Methenolon, LINDNER (60) sowie FIEGEL und KELLING unter Nandrolon (24).

Die alkalische Phosphatase

Dieses Ferment bleibt sehr häufig unbeeinflusst, immerhin liegen Einzelbeobachtungen vor, sowohl über Anstiege (WYNN et al., 109), (CORY et al., 53) als auch über Absinken der Aktivität (LINDNER, 59).

Das Serumbilirubin

Ähnliches gilt, wie erwartet, auch für den Bilirubinspiegel. So ist der Aktivitätsanstieg, der bei der alkalischen Phosphatase beobachtet wurde, auch mit einer Erhöhung der Bilirubinkonzentration vergesellschaftet. WERNER, HANGER und KRITZLER (98) sahen unter Methyltestosteron bei Lebergesunden Anstiege bis auf 23 mg%. Andererseits konnte LINDNER (59) während der Methenolontherapie ein Absinken des Bilirubins im Blut sowie der alkalischen Phosphatase beobachten. FRANKEN (28) erhob analoge Befunde unter Methandrostenolon.

Die Transaminasen

Hier stößt man im Schrifttum des öfteren auf statistisch signifikante Veränderungen. WERNER, HITZ et al. (99) konnten unter Methandrostenolon verschiedentlich Anstiege sowohl der SGPT als auch der SGOT feststellen, bemerkenswerterweise normalisierten sich diese aber noch während der Behandlung. Diese Aktivitätssteigerung soll für Parenchymveränderungen sprechen, wohl aber nicht für Nekrosen; denn diese konnten von den Autoren histologisch nicht nachgewiesen werden. Sie zitieren TISZAI und TENYI (91), die bei partiell hepatektomierten Ratten (keine Nekrosen !) im Verlauf der Zellregeneration SGOT-Anstiege registriert hatten. Was die Befunde von (99) angeht, so sehen die Autoren einen Zusammenhang zwischen Transaminasanstieg, körniger Entmischung des Leberzellplasmas und Leberzellschwellung mit einer gesteigerten Eiweißsynthese

in der Leber, wobei eventuell Fett mobilisiert wird.

V. OLDERSHAUSEN sah den Transaminasenanstieg in deutlicher Dosisabhängigkeit auch unter Methenolon, desgleichen POHLE (69, 76).

Dosisabhängigkeit von SGOT-Anstieg und vermehrter BSP-Retention fanden KORY et al. (53) bei Noräthandrolon.

Demgegenüber steht ein Bericht von WYNN et al. (109), die unter Methandrosthenolon zwar SGOT-Anstiege sahen, aber keine Korrelation zur BSP-Retention herstellen konnten.

WERNZE (101) fand bei Nandrolon keinen Anstieg, wohl aber unter den oralen Präparaten Fluoxymesteron und Methandrosthenolon.

SCHNACK (85) beschreibt einen SGOT-Anstieg bei Methandrosthenolon. Auf der anderen Seite wurden unter Methenolontherapie bei oraler Applikation auch Aktivitätsverminderungen der Transaminasen beschrieben (59,82) und die Frage aufgeworfen, ob man einen etwaigen Transaminaseanstieg als Ausdruck besonderer Zeilleistung werten sollte, oder ob eine erhöhte Permeabilität die Ursache sei. SCHULZE wertet die Fermenterhöhungen im Serum nicht als Ausdruck eines Leberzellunterganges, sondern vielleicht eher als das Zeichen einer Aktivierung des anabolen Eiweißstoffwechsels in der Muskulatur mit entsprechend erhöhter Entgleisungsrate der Enzyme.

HAUSS, GERLACH und SCHÜRMEYER (39) glauben, daß die gesteigerte Transaminasenaktivität die Folge einer Hypersekretion geschädigter Leberzellen sei.

Der Bromsulphthaleintest

Neben den histologischen Befunden nimmt der Bromsulphthaleintest (= BSP-Test) einen beherrschenden Platz in der Diskussion über eine eventuelle Lebertoxizität anaboler Steroide ein, da ja dieser Test die Ausscheidungsfunktion der Leberzelle zu beurteilen gestattet. WERNZE (103) nennt

als mögliche Angriffspunkte der Anabolika: Direkte Hemmung der BSP-Sekretion in die Gallenkapillaren und Beeinflussung des intrazellulären Farbstofftransportes. Chromatographisch wurde nachgewiesen, daß BSP in Konjugate mit verschiedenen Aminosäuren, nämlich Glycin, Glutamin, Alanin und Cystein, vor allem aber mit dem Oligopeptid Glutathion überführt wird (100).

Mit steigender Farbstoffdosis wird auch die Zahl dieser Komplexe erhöht. WERNZE (103) behandelte Ratten mit Methyltestosteron, Methandrostenolon und Methenolon. Der BSP-Test zeigte zunächst, auch bei steigender Dosierung, keinen pathologischen Ausfall. Eine Retentionserhöhung des Farbstoffes trat dann schließlich, unter Methyltestosteron, bei 50 mg/kg Körpergewicht ein, einer Menge, die schon dicht unter dem Transportmaximum liegt. Da die BSP-Ausscheidungsquote gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht war, ist die Annahme einer durch Anabolika induzierten Sekretionshemmung zumindest fraglich. Auch die Histologie in diesem Falle zeigte keine Veränderungen, die vielleicht als Hinweis einer gestörten Farbstoffaufnahme in die Leberzelle gelten könnten. WERNER et al. (99) erklären die von ihnen beobachtete BSP-Retention unter Methandrostenolon als eine Hemmung der enzymatischen Ausscheidungsmechanismen. Es könnte unter Umständen eine Proteinretention durch die Anabolika zustandekommen, so daß die Aminosäuresekretion eingeschränkt ist.

De LORIMIER et al. (62) testeten mehrere 17-alpha-Alkyle und fanden eine BSP-Retention. Auch sie halten eine Sekretionsstörung für wahrscheinlich, die Konjugation selbst soll jedoch unbeeinflusst bleiben. KORY et al. (53) stellten unter Noräthandrolon häufig eine BSP-Retention fest, wobei ca. zwei Wochen nach Therapieende der Status quo ante wieder hergestellt war. Diese Autoren glauben an eine Störung entweder bei Aufnahme in die Zelle oder bei der Sekretion. Weiterhin machen sie auf den bemerkenswerten Umstand auf-

merksam, daß kein Zusammenhang zwischen Dosis und Gewichtszunahme, wohl aber zwischen Dosis und Lebertoxizität besteht.

WYNN et al. (109) sahen unter Methandrostenolon zwar zunächst Retentionsanstiege, doch normalisierten sie sich noch während der Anabolikaapplikation. Die Verfasser weisen auf den von CARBONE postulierten "metabolic block" hin (10), eine Exkretionshemmung mit Reabsorption in die Leberzellen.

Gegen einen rein mechanischen Schluß sprechen trotz der verminderten BSP-Ausscheidung die normalen Werte der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins. Solange die übrigen Tests normal bleiben, sollte ein derartiger Retentionsanstieg nicht überbewertet werden.

CLODI, RISSEL et al. (13) halten die unter Methyltestosteron erhöhte BSP-Retention ebenfalls für eine Sekretionsstörung. Elektronenoptische Befunde könnten dies untermauern, zeigen sie doch verkleinerte und zahlenmäßig verringerte Mikrovilli sowie eine Größenabnahme der Gallenkapillaren.

HEANEY und WHEDON (40) fanden bei Testosteronpropionat keinen Einfluß auf den BSP-Test, eine Retention jedoch bei Methyltestosteron und Noräthandrolon, also bei 17-alpha-Alkylen. WERNZE (101) registrierte bei Fluoxymesteron und Methandrostenolon bereits nach acht Tagen Retentionsanstieg, der sich im Laufe der Behandlung noch verstärkte. Auch er bestätigte, daß die Größe der Retention der Höhe der Dosis proportional verläuft. Nandrolon ließ die Farbstoffausscheidung unbeeinflusst. Der Autor verweist auf die Beeinträchtigung der BSP-Elimination bei verschiedenen Medikamenten wie Benemid oder Dehydrocholsäure.

MARQUARDT et al. (64) testeten sechs 17-alpha-Alkyle; überall war die BSP-Ausscheidung verzögert.

Gegen die alte These von der Alleinschuld der 17-alpha-Alkylierung dieser Substanzen sprechen folgende Beobachtungen:

Unter dem zwar oral anwendbaren, chemisch aber nicht zur obigen Gruppe gehörenden Methenolonazetat fanden WELLER (95, 96) und POHLE (76) in fünfzig Prozent der Fälle ebenfalls eine Eliminationsbeeinträchtigung. WELLER (96) zeigt sich allerdings skeptisch gegenüber der Frage, ob derartig geringe und inkonstante Befunde schon Ausdruck einer spezifischen Funktionsstörung sein können.

SCHNACK (83) stellte eine verzögerte BSP-Ausscheidung sowohl bei Methyltestosteron und Methandrostenolon fest, als auch bei Testosteronpropionat und Nandrolon. Bei zehnfach überhöhter Dosis war die Störung auch beim Methenolonazetat deutlich; den geringsten Hemmeffekt insgesamt besaß das Methenolonönanthate. Schließlich wäre noch anzufügen, daß gelegentlich auch Verbesserungen der BSP-Retention bzw. -elimination beobachtet wurden, so bei FRANKEN et al. (28) und SCHNACK et al. (82). Diese Verbesserungen erstreckten sich auf sämtliche Leberfunktionsproben.

Die Entgiftungsfunktion

MÜTING (68) unternahm eine Anzahl zusätzlicher Versuche, um sich ein Bild über den Zustand der Entgiftungsleistung der Leber unter der anabolen Therapie zu verschaffen.

Bei Nandrolondecanoat ergaben die Messungen von Glucuronsäure und gebundenen Sulfaten Normalwerte. Das bei Behandlungsbeginn erhöhte Indikan sinkt im Serum und besonders im Urin ab. Am auffälligsten aber war die Beobachtung, daß die freien Phenole im Serum und im 24-Stunden Urin absinken. Letztere Feststellung ist um so bemerkenswerter, als beim Präkoma und Koma hepaticum die Konzentration der freien Phenole im Serum und Liquor stark erhöht zu sein pflegt, Phenolderivate aber sollen enzymatische Vorgänge im Gehirn schädigen (41).

Das histologische Bild

Es wäre möglich, Entscheidendes über den Mechanismus der Schädigungen durch Anabolikatherapie aus dem histologischen Bild zu schließen. Hier variieren die Befunde allerdings auch sehr. Von nur elektronenoptisch nachweisbaren Alterationen der Leberzellen reicht die Skala der Beobachtungen bis hin zur schweren intrahepatischen Cholestase.

WERNER et al. (98) sahen unter Methyltestosteron Cholestase in den Gallenkapillaren des zentralen Lobulusanteils; größere Gänge waren nicht verlegt. KORY et al. (53) konnten mäßige Lymphocyteninfiltrationen in die portalen Felder beobachten, zweimal waren Gegenden von "nuclear activity" der Leberzellen zu sehen, Cholestase und Herdnekrosen nur in einem Fall.

GIROLAMI (34, 35) sah bei der Obduktion eines mit Testosteronpropionat behandelten Cirrhotikers in der Leber einen Übergang von der fibrocytären sklerotischen in die fibroplastische, gelockerte Phase. So war bessere Durchwanderungsmöglichkeit des Leberblutes gegeben, was auch das beobachtete Verschwinden des venösen Kollateralkreislaufes erklären würde. Leider hat sich ein derartiger Befund bisher nicht reproduzieren lassen. ORLANDI et al. (71) stellten bei verschiedenen C-17-alpha-Alkylen im Elektronenmikroskop innerhalb der Leberzellen Glykogen fest, sowie eine auffällige Gruppierung der Mitochondrien und des Ergastoplasmas am sinusoidalen Pol der Zelle.

Einen ungewöhnlichen Befund erhoben WERNER, HITZ et al. (99) unter Methandrostenolon, und zwar waren alle Parenchymzellen leicht geschwollen, die Sinusoide etwas eingeengt, und es fand sich in allen Lobulusabschnitten eine körnige Entmischung des Plasmas. Die Randzone war stärker acidophil als das Zentrum der Zellen. Regelmäßig fand sich ein feinkörniges, eisenfreies Pigment von gelbbrauner Eigenfarbe. Die histochemische Analyse ergab keine Klarheit über die Natur dieser Substanz.

ZIMMERMANN (110) sah einen Gallestau mit wenig oder gar keiner parenchymalen Abnormalität. In der Biopsie zeigte sich keinerlei periportale entzündliche Infiltration.

KALK, POPPER, SASAKI und ICHIDA (79, 49) sahen im Zentrum der Leberläppchen Ablagerung von Gallenfarbstoffen in Schollen- und Tropfenform. In den Kanalikuli befanden sich zum Teil Gallenzylinder. Im Frühstadium fehlten die zelligen Infiltrationen und die Zeichen der Entzündung. POPPER und SCHAFFNER meinen, daß die morphologische Integrität der Leberzellen (und der gewöhnlich damit verbundene normale Ausfall der Leberfunktionsproben, die sie beobachteten) sowie die Anwesenheit von Galle in den intraparenchymalen Gallenpassagen gegen eine Beeinträchtigung der Leberfunktion sprächen (49, 80).

Die Möglichkeit, daß eine direkte Obstruktion in den Kanalikuli, entweder durch geschwollene oder aus dem Zellverband gelöste oder regenerierende Leberzellen oder durch Gallethromben in den Kanalikuli oder Ductuli existiert, wird verneint. Als Beweis dafür wird die Anwesenheit von Galle entlang der ganzen Länge der Kanalikuli und Ductuli angesehen.

Diese Ergebnisse könnten anzeigen, daß die Galle eingedickt oder auf irgendeine Weise in ihrer Zusammensetzung verändert ist, und so die Funktionsänderungen zu erklären seien.

Diese Theorie wird nach POPPER und SCHAFFNER gestützt durch die häufige Erscheinung, daß sich Gallenkonkremente in den extrahepatischen Gallenwegen anfinden.

Klinische Befunde

Das am meisten ins Auge fallende Merkmal war hier der "Steroid-Ikterus" mit entfärbtem Stuhl und dunklem Urin. Es handelt sich bei dieser unter dem histologischen Bild der intrahepatischen Cholestase in Erscheinung tretenden

Erkrankung um eine protrahiert verlaufende und bis zu mehreren Monaten andauernde Affektion der Leber, die klinisch an einen Verschlúßikterus erinnert.

Die auslösenden Faktoren sind allerdings nicht extrahepatischer Natur (Steine, Tumoren), sondern sie greifen an der Leberzelle direkt an. Als Ursachen werden diskutiert:

1. Hemmung der enzymatischen Ausscheidungsmechanismen der Galle (KÜHN, 54).
2. Primäre Störung der Zellmembranpermeabilität, wodurch die Gallensekretion gehemmt wird.

Diese Störung kann unmittelbar durch ein Medikament hervorgerufen werden im Sinne einer direkten toxischen Leberzellschädigung. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von POPPER, SCHAFFNER et al. (80) scheinen das zu bestätigen, denn es ergaben sich deutliche Membranschädigungen an den Gallenkapillaren mit Abflachung der Mikrovilli. Die Permeabilität kann dabei in zwei Richtungen vergrößert sein: einmal kann eine Regurgitation von Gallesubstanzen in den Kanalikuli oder Ductuli angenommen werden, die zur Gelbsucht führt, zum anderen kann nach POPPER eine selektive Beeinträchtigung der exkretorischen oder sekretorischen Funktionen der Leberzellen ohne Parenchymnekrosen stattfinden.

3. Weiterhin werden die allergische Genese sowie eine unspezifische Reaktion des Leberparenchyms auf verschiedenartige Noxen als Ursachen diskutiert (ebenfalls POPPER et al.).

Insgesamt scheinen also Ätiologie und Genese noch nicht befriedigend geklärt.

Die klinischen Anzeichen bestehen in Hautjucken, zunehmender Gelbfärbung der Haut, Skleren und Gaumenschleimhaut.

Entscheidend für die Diagnose ist das Verhalten der alkalischen Phosphatase, die oft rasch ansteigende oder hohe

Werte zeigt. Die Serumlabilitätsproben sind anfangs negativ, der Serumeisenspiegel normal bis erhöht, der Serumkupferspiegel und der Cholesterinspiegel oft erhöht, die Transaminasen weisen häufig eine leichte Steigerung ihrer Aktivität auf.

Differentialdiagnostisch zeigen sich bei der Cholestase durch cholangiolitische oder cholangitische Prozesse oder Lebermetastasen meist Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, subfebrile bis febrile Temperaturen, Anämie und Leukocytose. In der Literatur sind zahlreiche intrahepatische Cholestasen von unterschiedlich schwerem klinischen Verlauf beschrieben. In den meisten Fällen haben sich die oben erwähnten Symptome nach Absetzen der Therapie oder sogar noch während der Therapie zurückgebildet, und die Symptomatik war bei einer Neuansetzung des Medikaments im allgemeinen nicht wieder auslösbar. Solche Fälle nach Gabe von Methyltestosteron wurden unter anderem beschrieben von FOSS und SIMPSON (26) und WERNER, HANGER und KRITZLER (98).

KAUPP und PRESTON (50) sahen einen solchen Fall auch unter Methandrostenolon. Es ist allerdings auch über Todesfälle berichtet worden, die eindeutig auf diese Therapie zurückgeführt werden (6,33,36,106,107).

Unter den positiven Auswirkungen fällt immer wieder die sichtlich roborierende und appetitsteigernde Wirkung auf, sowie frisches Aussehen durch bessere Hautdurchblutung. GRAMSCH (37) betont diese Hautveränderung nach klinischer Testung mit Methenolonazetat und fügt hinzu, daß nach seiner Ansicht das orale Präparat eine noch intensivere Wirkung gezeigt habe. GIROLAMI (34, 35) beobachtete Ascitesausschwemmung unter Testosteronpropionat, desgleichen FIEGEL und KELLING (23, 24), teilweise sogar Abnahme der portalen Hypertension, erkennbar an der Rückbildung von Medusenhaut und Ösophagusvaricen. Allerdings bestünde hier neben der Neigung zur Hypokaliämie auch die Gefahr einer

allgemeinen Resistenzminderung, da es unter Testosteron zu einer gewissen Nebennierenrinden-Atrophie kommen soll. SEIFERT (86) berichtet von Methenolonazetat, daß es allein den Ascites nicht habe ausschwemmen können. Es seien aber nur noch geringe Dosen von Diuretica erforderlich gewesen, was allein schon zur Vermeidung einer iatrogenen Hypokaliämie begrüßenswert wäre. Einen Hinweis darauf, daß die Steroide wohl eine Anreicherung von Gallensalzen an den terminalen Hautnervenfasern verhindern, geben ALVA und IBER (2). Sie beobachteten ein deutliches Nachlassen des Pruritus unter Methandrostenolon.

Chemische Konfiguration

Nach den meisten bisher vorliegenden Informationen ist die in C-17-alpha-Stellung angeordnete Methylgruppe verantwortlich zu machen für die beobachteten Störungen der Leberfunktion. Neuere Versuche zeigen allerdings, daß die Diskussion, die sich meist um diese Gruppe bewegte, nicht mehr in vollem Umfange gerechtfertigt erscheint, da auch Veränderungen des Moleküls in anderen Stellungen einen Einfluß auf die Neigung zur Cholestase haben. So bedingt zum Beispiel eine Ketongruppe in Stellung 3 eine höhere Disposition für eine BSP-Retention als eine Hydroxylgruppe in dieser Stellung. Vinylgruppen in 17-alpha-Stellung verursachen geringere Retentionsneigung als Methyl- oder Äthylgruppen (de LORIMIER et al.).

KRÜSKEMPER ist nach neuesten vergleichenden Untersuchungen an C-1 und C-17 methylierten Androstanderivaten der Ansicht, daß eine Methylsubstitution nur dann zu Störungen der Leberfunktion führt, wenn sie in a-Stellung stattgefunden hat (unabhängig davon, an welchem C-Atom). Die Lebertoxizität sei bei äquatorialer Anordnung stark abgeschwächt und sie fehle bei quasi-äquatorialer oder axialer b-Konfiguration völlig (58). Das ursprüngliche Ziel, mittels Alkylsubstitution an C-17 eine Inaktivierung

des Steroids durch Dehydrogenierung der 17-OH-Gruppe zu verhindern, könne sich in gleicher Weise auch durch Substitution an anderen C-Atomen - auch in b-Position - erreichen lassen.

Inwieweit diese Befunde, die bis jetzt noch nicht von anderen Autoren bestätigt worden sind, sich als richtig erweisen, bleibt abzuwarten.

Alles in allem gewinnt man beim Studium der bisher vorliegenden Literatur ein widersprüchliches und uneinheitliches Bild. Das gilt sowohl für die therapeutischen Erfolge als auch für die Nebenwirkungen, die Dosierung, die Applikationsart, die chemische Konstitution der verwendeten Steroide und sämtliche biochemischen und histologischen Befunde.

Folgerungen

Es muß also klar festgestellt werden, daß sich die Hoffnungen, die anfänglich in die Therapie mit anabolen Steroiden gesetzt worden waren, nur zum Teil erfüllt haben, - vor allem auch deshalb, weil das organische Grundleiden selbst nicht zu beeinflussen ist. Andererseits sind die klinischen Erfolge in Bezug auf den Eiweißhaushalt, Ascitesrückbildung und Allgemeinzustand der Patienten recht eindrucksvoll und haben sich zumindest der bisher üblichen Therapie, unter anderem mit Cholin und Leberhydrolysaten, in diesen Punkten überlegen gezeigt.

Die beschriebenen Nebenwirkungen ließen die Anwendung anaboler Steroide - und hier vor allem der oralen Präparate - problematisch erscheinen. Manche Autoren neigen sogar dazu, auf Grund dieser Befunde die Anabolikamedikation überhaupt in Frage zu stellen (29).

Ein solcher Standpunkt mag übertrieben erscheinen, schließlich darf man nicht vergessen, daß die Zahl derartiger

strittiger Fälle im Vergleich zu dem umfangreichen Anwendungsgebiet der Anabolika heute etwas an Relevanz verliert. Immerhin aber bedarf die Frage, ob und in welchem Ausmaß die Funktionen der Leber bei einer solchen Behandlung in Mitleidenschaft gezogen werden, weiterhin sorgfältiger Prüfung. In besonderem Maße gilt das natürlich für die Therapie von Kranken mit vorgeschädigter Leber, die also von vornherein eine ungünstigere Position einnehmen. Man wird gewissenhaft abwägen müssen, ob die zu erreichenden Vorteile dieser speziellen Medikation auch tatsächlich etwaige nachteilige Wirkungen zu überwiegen imstande sind.

Einen Beitrag zu dieser Problemstellung sollen die vorliegenden Untersuchungen und Beobachtungen mit einem neueren, oral wirksamen, anabolen Steroid leisten.

Eigene Untersuchungen und Beobachtungen

Übersicht über das Patientengut

Es wurden die subjektiven, physikalischen und Laborbefunde bei zwei Gruppen von Patienten registriert:

Die erste Gruppe bestand aus 49 Leberkranken, denen 3 x 5 mg Emdabol^(R) pro Tag zusätzlich zu einer gleichbleibenden Basismedikation und einer Leberschutzkost verabreicht wurde.

Die zweite Gruppe bestand aus 31 Nichtleberkranken, die täglich 2 x 5 mg Emdabol^(R) bekamen.

Als Vergleichskollektiv wurde eine Patientengruppe von 83 Leberkranken, die sich in den Jahren 1961 - 1967 in unserer klinischen Behandlung befanden und nicht mit Emdabol^(R) behandelt worden waren, herangezogen. Hier wurde besonders auf die Häufigkeit des Auftretens cholestatischer Verlaufsformen geachtet.

Diagnosen

Die erste Gruppe (25 m, 24 w) umfaßte 20 Patienten mit einer chronischen Hepatitis (davon 7 mit einem histologisch zu erkennenden Übergang in Cirrhose), 16 Patienten mit einer Lebercirrhose, 9 Patienten mit einer Fettleber (2 davon mit einer sekundären Hepatitis) und 1 Patienten, der an einer Hepatitis infectiosa litt. Außerdem befanden sich in dieser Gruppe 2 Patienten mit einer posthepatitischen Hepatose und ein Patient mit einem Leberparenchymschaden, der einen beginnenden bindegewebigen Umbau zeigte. Die Sicherung der Diagnosen erfolgte in zwei Drittel der Fälle durch eine laparoskopische Untersuchung, Leberpunktion und histologische Beurteilung des gewonnenen Punkttates.

Die zweite Gruppe (15 m, 16 w) umfaßte 31 Patienten mit den verschiedenartigsten Grundkrankheiten, die in vielen

Fällen an einer Herabsetzung des Eiweißgehaltes im Serum oder einer allgemeinen Kachexie litten. Im einzelnen handelte es sich bei den Grundleiden in 12 Fällen um eine Osteoporose, in 6 Fällen um einen Herzinfarkt und in zwei Fällen um einen Diabetes mellitus.

Der Rest der Fälle verteilte sich jeweils auf eines der folgenden Leiden: Kachexie bei Zustand nach Magenresektion, chronisches Ulcus ventriculi, Ostitis, Pankreastumor, Perniciosa, Myodegeneratio cordis, Myocarditis, Rechtsinsuffizienz, metastasierendes Mammacarcinom, cerebrale Durchblutungsstörungen und orthostatische Kreislaufdysregulationen.

Die Kontrollgruppe (54 w, 29 m) bestand aus Patienten, die vorwiegend wegen chronischer Leberleiden behandelt wurden. Die Diagnosen verteilen sich hier wie folgt:

51 Patienten mit einer chronischen Hepatitis, 15 Cholangiohepatitiden, 2 Lebercirrhosen (davon eine posthepatitisch), 9 infektiöse Hepatitiden, 1 Leberparenchymschaden, 1 Zustand nach Cholecystektomie mit Choledochusstenose sowie 3 Patienten mit einer Choledocholithiasis.

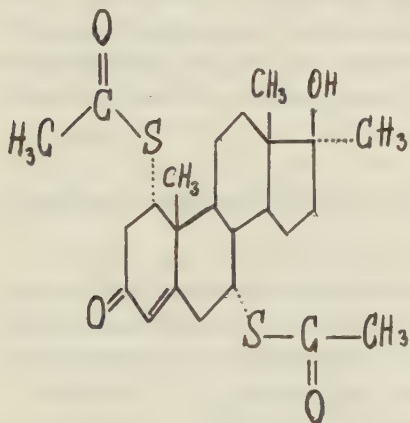
Diät und Nebenpräparate

Die Patienten der Gruppe 1 (der "eigentlichen Leberversuchsgruppe") erhielten eine kohlenhydratreiche Leberschonkost, die reichlich Eiweiß enthielt (1 - 1,3 g/kg Körpergewicht), davon zwei Drittel tierisches Eiweiß, und 80 g Fett pro Tag. Daneben wurde für ausreichenden Vitamingehalt in der Nahrung, insbesondere für die Vitamine der B-Gruppe sowie des Vitamin K und C gesorgt.

Die weitere Basistherapie bestand in Bettruhe, segmentaler Wärmeapplikation, außerdem erhielten die Patienten die bei der jeweiligen Verlaufsform erforderlichen Medikamente (in der Hauptsache Spasmolytika und Antibiotika,

gelegentlich Choleretika).

Neben dieser Grundbehandlung herkömmlicher Art wurde den Patienten 3 x 5 mg Emdabol^(R) oral verabreicht. Diese Therapie erstreckte sich von vier Wochen bis zu maximal drei Monaten hin, das arithmetische Mittel der zeitlichen Dauer der Medikation betrug 56 Tage.



Chemisch handelt es sich beim Emdabol^(R) um:
17α-, 7α-Bis(acetylthio)-
17α-methyl-17β-hydroxy-
androst-4-en-3-on.

Durchführung der Auswertung

Bei der Auswertung der Befunde wurden jeweils neben der eigentlichen Leberdiagnostik besonders die subjektiven Beschwerden und die physikalischen Untersuchungsbefunde laufend registriert. Die Laborproben vor Versuchsbeginn erstreckten sich auf die Bestimmung der Bilirubinkonzentration im Serum, der Aktivität der Serumtransaminasen, der alkalischen Phosphatase, der Bromsulphaleinretention, der Gesamteiweißbestimmung im Serum sowie der Papierelektrophorese. Im Abstand von zwei Wochen erfolgte die Kontrolle der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und des Bilirubins im Serum.

Vor der Entlassung wurden die Gesamteiweißkonzentration im Serum bestimmt sowie der Bromsulphaleintest und die Elektrophorese durchgeführt.

Nach subjektiven Beschwerden (besonders Nachlassen des Appetits, Übelkeit, Völlegefühl, Brechreiz, Erbrechen, Diarrhoe und Juckreiz) wurden die Patienten täglich gefragt.

Der physikalische Untersuchungsbefund (Auftreten von Ikterus, Sternnaevi, Palmarerythem, sekundärer Behaarung, Veränderung der Stimme, Tastbarkeit der Leber, wobei auf Größe, Konsistenz; Oberflächenbeschaffenheit und Druckschmerzhaftigkeit geachtet wurde), wurde zweimal wöchentlich kontrolliert.

Bestimmungsmethoden, methodische und physiologische Streubreite der Laborwerte

Alkalische Phosphatase: Die Aktivitätsbestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum erfolgte nach der Methode von Bessey und Lowrey. Als Substrat dient hier p-Nitrophenylphosphat-Na. Das abgespaltene p-Nitrophenol ist das Maß der Phosphataseaktivität. Eine Millimol-Einheit (MME) ist die in einem Liter enthaltene Enzymaktivität, die in einer Stunde, bei 37° inkubiert, 1 mMol p-Nitrophenol (140 mg) freisetzt.

Die physiologischen und methodischen Normgrenzen bei dieser Methode liegen zwischen 0,9 - 4,1 MME.

Serumtransaminasen: Während die alkalische Phosphatase in der direkten Endpunktbestimmung gemessen wurde, wurden die Serumtransaminasen mit der indirekten kinetischen Bestimmungsmethode festgestellt. Die Angabe erfolgt in "Internationalen Einheiten" (I.E.). Eine Internationale Einheit ist definitionsgemäß diejenige Enzymmenge, die 1 μ Mol Substrat unter Substratsättigungsbedingungen in der Minute bei 30° C umsetzt.

Die physiologischen und methodischen Grenzen liegen hier bei der S G O T zwischen 3,6 - 12 I.E., bei der S G P T zwischen 2,7 und 12 I.E.

Diese Angaben beziehen sich auf den 2s-Bereich. Alle Werte darüber haben eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,6 %.

Bilirubin im Serum: Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Jendrassik und Grof (47). Die Normwerte liegen hier zwischen 0,2 - 1,1 mg%.

Eiweiß im Serum: Bestimmung mit der Biuretreaktion nach Weichselbaum (94), wobei die Extinction der Probe gegen den Leerwert bei 546 nm in 2 cm Schichtdicke photometrisch gemessen wird. Die physiologische und methodische Streubreite liegt hier zwischen 6,5 - 8,2 g% für den 2 s-Bereich; m ist 7,35 %.

Albumin- und Globulinfraktion: Die Fraktionen wurden mittels der Papierelektrophorese (nach GRASSMANN und HANNIG) getrennt. Es gelten folgende Normalwerte, die aus 42 Elektrophoresen gesunder Personen berechnet wurden:

	Albumine	alpha-1	alpha-2	beta	gamma-Globuline
Mittelwert (m)	49,6%	6,06	9,44	13,82	20,66%
Quadrat-Abweichg. des Mittelw. (s)	$\pm 3,5\%$	$\pm 1,3\%$	$\pm 1,4\%$	$\pm 1,7\%$	$\pm 2,2\%$
Normalverteilung	42,6-56,6%		6,54-12,3		16,2 - 25,1%
für m $\pm 2s$		3,36-8,76	10,5-17,2		
Patholog.Grenzen	39,1%	10,12	13,8	18,86	27,4%
für m $\pm 3s$					

Die Normalverteilung m $\pm 2s$ betrifft alle normalen Personen mit einer Wahrscheinlichkeit von 95,4%.

Die Normalverteilung für m $\pm 3s$ liegt im pathologischen Bereich bzw. Grenzgebiet. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 4,34% können diese Werte noch normal sein (88).

Bromsulphaleintest: Bei einer Dosierung von 5mg Bromthalein pro kg Körpergewicht und Zugrundelegung eines "60-min.-Retentions-Grenzwertes" liegen die Normgrenzen bei 0,15 - 0,2 mg% Bromthalein (74).

Die Messung erfolgte ebenfalls photometrisch.

Für sämtliche Bestimmungen wurden "Boehringer"-Testreagentien verwendet.

Diese Angaben beziehen sich auf den 2s-Bereich. Alle Werte darüber haben eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,6 %.

Bilirubin im Serum: Die Bestimmung erfolgte nach der Methode von Jendrassik und Grof (47). Die Normwerte liegen hier zwischen 0,2 - 1,1 mg%.

Eiweiß im Serum: Bestimmung mit der Biuretreaktion nach Weichselbaum (94), wobei die Extinction der Probe gegen den Leerwert bei 546 nm in 2 cm Schichtdicke photometrisch gemessen wird. Die physiologische und methodische Streubreite liegt hier zwischen 6,5 - 8,2 g% für den 2 s-Bereich; m ist 7,35 %.

Albumin- und Globulinfraktion: Die Fraktionen wurden mittels der Papierelektrophorese (nach GRASSMANN und HANNIG) getrennt. Es gelten folgende Normalwerte, die aus 42 Elektrophoresen gesunder Personen berechnet wurden:

	Albumine	alpha-1	alpha-2	beta	gamma-Globuline
Mittelwert (m)	49,6%	6,06	9,44	13,82	20,66%
Quadrat-Abweichg. des Mittelw. (s)	$\pm 3,5\%$	$\pm 1,3\%$	$\pm 1,4\%$	$\pm 1,7\%$	$\pm 2,2\%$
Normalverteilung für m $\pm$ 2s	42,6-56,6%	3,36-8,76	6,54-12,3	10,5-17,2	16,2 - 25,1%
Patholog.Grenzen für m $\pm$ 3s	39,1%	10,12	13,8	18,86	27,4%

Die Normalverteilung m $\pm$ 2s betrifft alle normalen Personen mit einer Wahrscheinlichkeit von 95,4%.

Die Normalverteilung für m $\pm$ 3s liegt im pathologischen Bereich bzw. Grenzgebiet. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 4,34% können diese Werte noch normal sein (88).

Bromsulphaleintest: Bei einer Dosierung von 5mg Bromthalein pro kg Körpergewicht und Zugrundelegung eines "60-min.-Retentions-Grenzwertes" liegen die Normgrenzen bei 0,15 - 0,2 mg% Bromthalein (74).

Die Messung erfolgte ebenfalls photometrisch.

Für sämtliche Bestimmungen wurden "Boehringer"-Testreagentien verwendet.

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägl. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	1	2	3	4
Name, Alter	L.H., 60J.	S.R., 62J.	S.W., 22J.	R.H., 56J.
Geschlecht	m	m	m	m
Aufn.Nr.	4594/65	4256/65	4688/65	5104/65
Zeit vom	1.11.65	2.11.65	8.11.65	14.12.65
bis	7.12.65	5.12.65	20.12.65	1. 2.66
Tage	37	34	42	47
SGOT (mU)	37	33	37	6
	5	7	8	6
SGPT (mU)	44	59	185	2
	4,5	4	2	2
Alkal. Ph.	2,1	5,75	9,26	1,48
(MME)	3,2	2,05	4,9	1,32
BSP-Test	1,17	1,21	0,31	1,29
(mg%)	1,23	0,64	0,50	0,42
Ges. EW.	6,54	7,5	7,55	7,65
(g%)	7,10	7,3	7,30	7,74
Elektro-				
phorese:				
Albumine	46	46	44	52
(%)	44	55	52	54
alpha 1	8	5	7	6
(%)	6	4	5	7
alpha 2	17	6	6	11
(%)	11	6	9	9
beta	13	14	20	17
(%)	17	14	13	17
gamma	26	29	23	14
(%)	22	21	21	13
Bilirubin	0,75	4,45	1,10	0,60
i. Serum	0,30	0,75	0,65	0,54

Diagnosen:

- 1) Chronische Hepatitis im Übergang in Leberzirrhose (Laparaskopie). Diabetes mellitus.
- 2) Hepatitis chronica
- 3) Chronische Hepatitis
- 4) Ausgeprägte Fettleber (Laparaskopie)

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol (R) behandelten Patienten. Tägliche Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	5	6	7	8
Name, Alter	E.H., 60J.	G.I., 55J.	A.E., 63J.	R.H., 39J.
Geschlecht	m	w	w	m
Aufn.Nr.	3178/66	3233/65	3726/65	4508/65
Zeit vom	2.9.65	3.9.65	15.9.65	5.11.65
bis	11.10.65	28.9.65	14.10.65	20.12.65
Tage	39	26	30	46
SGOT	13,5	14	4	8
(mU)	10,5	4	7	19
SGPT	3	18	2	5
(mU)	2	2	8	13
Alk. Ph.	2,58	4,16	1,8	3,33
(MME)	3,4	2,3	1,64	2,6
BSP-Test	1,44	0,42	0,29	0,38
(mg%)	1,62	0,51	0,35	0,52
Ges. EW.	7,25	6,5	8,05	7,75
(g%)	7,52	7,52	7,9	7,63
Elektrophorese:				
Albumine	41	55	54	48
(%)	48	52	46	45
alpha 1	6	8	9	5
(%)	6	6	8	5
alpha 2	10	6	9	9
(%)	9	10	14	8
beta	17	15	16	12
(%)	12	2	16	9
gamma	26	21	16	26
(%)	25	20	16	33
Bilirubin			0,40	0,60
i. Serum (mg%)				0,60

Diagnosen:

- 5) Fettleber mit bindegewebigem Umbau (Laparoskopie)
- 6) Subchronische Hepatitis (Laparoskopie)
- 7) Fettleber
- 8) Posthepatitischer Leberparenchymschaden mit beginnendem bindegewebigem Umbau (Laparoskopie)

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	9	10	11	12
Name, Alter	M.K., 45J.	S.R., 69J.	F.H., 52J.	R.E., 64J.
Geschlecht	m	m	m	w
Aufn. Nr.	4513/65	5051/65	4735/65	4133/65
Zeit vom	27.10.65	1.12.65	10.11.65	13.10.65
bis	26.11.65	22.12.65	21.12.65	8.12.65
Tage	31	22	42	57
SGOT	112	48	8	8
(mU)	34	8	14	26
SGPT	85	5	21,0	7
(mU)	15	5	12,0	5
Alk. Ph.	1,63	1,67	1,86	1,69
(MME)	2,84	1,9	0,94	2,44
BSP-Test	0,46	0,71	0,58	1,22
(mg%)	0,61	1,24	0,73	1,34
Ges. EW.	6,82	6,25	6,94	6,7
(g%)				
Elektrophorese:				
Albumine	47	47	54	48
(%)	52	43	52	49
alpha 1	6	7	9	5
(%)	7	9	6	6
alpha 2	10	13	11	9
(%)	10	14	14	11
beta	12	17	12	13
(%)	13	14	9	12
gamma	25	16	14	25
(%)	18	20	19	22
Bilirubin	1,30	0,7		0,50
i. Serum (mg%)	0,75			

Diagnosen:

- 9) Fettleber mit Begleitentzündung (Laparoskopie), Adipositas, Hypercholesterinämie
- 10) Chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose
- 11) Fettleber (Laparoskopie)
- 12) Fettleber (Laparoskopie). Hypertrophe Fettleber mit interstitieller Fibrose. Dekompensierter Hypertonus

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägl. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	13	14	15	16
Name, Alter	S.H., 69J.	R.W., 33J.	P.G., 43J.	K.J., 65J.
Geschlecht	m	m	w	w
Aufn. Nr.	5068/65	4872/65	4435/65	49/66
Zeit vom	2.12.65	22.11.65	22.10.65	26.1.66
bis	23.12.65	21.12.65	25.11.65	25.3.66
Tage	21	30	34	59
SGOT	45	22,4	15	114
(mU)	32	26	8	20
SGPT	37	38	15	117
(mU)	32	7	17	13
Alk. Ph.	4,3	0,94	0,84	2,1
(MME)	3,24	1,39	1,44	1,94
BSP-Test	0,93	0,67	0,32	Ikterus
(mg%)	0,72	1,29	0,53	1,29
Ges. EW.	7,55	7,4	6,65	6,35
(g%)	7,72	7,54	7,24	6,65
Elektrophorese:				
Albumine	51	53	58	44
(%)	50	51	54	40
alpha 1	4	7	6	4
(%)	7	9	8	7
alpha 2	10	9	7	6
(%)	8	9	9	10
beta	11	13	11	14
(%)	9	14	13	11
gamma	24	18	18	32
(%)	26	17	16	32
Bilirubin	0,95		0,60	3,6
i.Serum (mg%)				0,27

Diagnosen:

- 13) Posthepatitische Hepatose mit mäßiger Verfettung
- 14) Fettleber
- 15) Posthepatitischer Restzustand mit mäßiger Steatose
- 16) Subchronische Hepatitis. Zustand nach dystrophischem Schub bei Lebercirrhose

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägl. Medikation: 3x5mg

Lfd. Nr.	17	18	19	20
Name, Alter	T.I., 57J.	B.R., 30J.	H.C., 68J.	B.M., 65J.
Geschlecht	w	m	w	m
Aufn. Nr.:	75/66	4701/65	216/66	89/67
Zeit vom	26.1.66	26.1.66	27.1.66	26.1.67
bis	30.3.66	2.3.66	30.3.66	7.4.67
Tage	64	40	63	72
SGOT	24	13	310	19,0
(mU)	26	37	52	26,4
SGPT	5	15	190	10,0
(mU)	7	19	16	21,4
Alk. Ph.	2,54	1,32	5,83	3,51
(MME)	1,9	2,05	6,37	2,02
BSP-Test	2,0	0,21	1,92	-
(mg%)	0,83	0,1	2,0	-
Ges. EW.	6,85	7,4	9,05	6,73
(g%)	6,45	7,45	9,3	7,4
Elektrophorese:				
Albumine	48	46	38	39
(%)	48	50	38	40
alpha 1	6	5	6	
(%)	6	6	6	
alpha 2	5	6	10	
(%)	5	7	8	
beta	13	14	10	
(%)	12	9	12	
gamma	28	29	36	34
(%)	29	28	36	30
Bilirubin	1,70	5,3		1,37
i. Serum (mg%)	0,35	1,7		0,76

Diagnosen:

- 17) Progrediente Lebercirrhose mit großtropfiger Verfettung
- 18) Chronische Hepatitis
- 19) Chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose
- 20) Chronische Hepatitis

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägl. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	21	22	23	24
Name, Alter:	D.A., 52J.	F.G., 55J.	F.A., 55J.	G.G., 40J.
Geschlecht	w	w	w	m
Aufn.Nr.:	4640/66	4794/66	5395/66	5307/66
Zeit vom	1.12.66	3.12.66	20.12.66	17.12.66
bis	2. 3.67	12. 1.67	2. 3.67	3. 1.67
Tage	92	41	73	18
SGOT	400,0	13,2	434,0	48,6
(mU)	8,2	19,8	108,0	36,6
SGPT	332,0	8,2	264,0	29,8
(mU)	4,9	14,8	88,0	16,4
Alk. Ph.	3,31	1,50	4,31	4,39
(MME)	1,59	1,69	6,62	3,92
BSP-Test	0,47	0,33	-	-
(mg%)	0,52	2,0	-	-
Elektrophorese:				
Ges. EW:	6,64	8,43	5,77	5,30
(g%)	6,32	7,34	7,45	6,29
Albumine	49	40	38	-
(%)	52	52	37	47
g-Globuline (%)	26	34	34	-
	20	27	44	26
Bilirubin	13,2	0,40	7,50	1,43
i. Serum (mg%)	0,50	0,35	2,63	2,30

Diagnosen:

- 21) Hepatitis infectiosa (Laparaskopie)
- 22) Chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose (Laparaskopie)
- 23) Dekompensierte atrophische Lebercirrhose, Cholelithiasis
- 24) Lebercirrhose, Zustand nach porto-cavaler Shuntoperation

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	25	26	27	28
Name, Alter	G.E., 41J.	G.P., 51J.	O.E., 79J.	H.G., 69J.
Geschlecht	w	m	w	m
Aufn. Nr.	4624/66	5012/66	5187/66	5306/66
Zeit vom bis	17.11.66 6. 2.67	20.12.66 16. 1.67	3.12.66 8. 2.67	17.12.66 24. 2.67
Tage	82	28	68	70
SGOT	66,0	33,2	214,0	19,8
(mU)	19,0	25,0	9,0	14,8
SGPT	49,0	13,2	82,0	16,4
(mU)	8,0	8,0	5,0	9,8
Alk. Ph.	6,67	1,58	14,95	1,84
(MME)	0,52	1,60	3,01	2,15
BSP-Test	1,39	-	-	-
(mg%)	1,58	-	-	-
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	7,06	6,7	6,5	5,85
(g%)	7,06	6,8	6,76	7,52
Albumine	38	37	37	40
(%)	47	36	37	45
Globuline	40	32	36	37
(%)	27	32	34	33
Bilirubin	7,2	0,23	15,2	1,04
i.Serum (mg%)	0,49	1,02	1,38	1,30

Diagnosen:

- 25) Chronische Hepatitis
- 26) Dekompensierte Lebercirrhose
- 27) Dystrophischer Schub bei atrophischer Lebercirrhose
- 28) Dekompensierte posthepatitische Lebercirrhose.
Zustand nach porto-cavaler Shuntoperation

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägl. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	29	30	31	32
Name, Alter	H.F., 39J.	K.M., 68J.	K.H., 64J.	L.R., 63J.
Geschlecht	m	w	w	w
Aufn. Nr.	3836/66	3984/66	5020/66	5141/66
Zeit vom	12.10.66	24.11.66	22.12.66	16.12.66
bis	10.11.66	22.12.66	25. 1.67	13. 4.67
Tage	30	29	35	119
SGOT	198,0	29,8	23,0	40,0
(mU)	9,8	9,8	15,0	90,0
SGPT	349,0	24,7	19,8	26,4
(mU)	11,5	8,2	6,0	80,0
Alk. Ph.	4,39	2,57	1,97	2,59
(MME)	1,88	2,39	2,12	2,32
BSP-Test	-	1,57	0,67	0,7
(mg%)	0,26	-	-	1,37
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	6,05	6,8	6,85	6,7
(g%)	6,44	6,56	6,38	7,9
Albumine	53	33	43	37
(%)	53	49	46	42
g-Globuline	18	28	23	40
(%)	23	23	22	32
Bilirubin	2,73	0,55	0,53	6,7
i. Serum (mg%)	0,53	0,43	0,71	0,86

Diagnosen:

- 29) Akuter Schub einer chronischen Hepatitis
- 30) Lebercirrhose
- 31) Steatosis hepatis. Diabetes mellitus
- 32) Atrophische Lebercirrhose

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	33	34	35	36
Name, Alter	L.A., 60J.	M.F., 58J.	M.L., 68J.	P.C., 52J.
Geschlecht	m	w	w	w
Aufn. Nr.	5284/66	559/67	4999/66	4595/66
Zeit vom	16.12.66	9. 2.67	13.12.66	28.11.66
bis	2. 6.67	13. 2.67	14. 3.67	19. 1.67
Tage	169	4	92	53
SGOT	98,0	270,0	26,4	19,8
(mU)	36,6	-	59,3	14,0
SGPT	132,0	180,0	13,2	13,2
(mU)	50,4	-	68,6	7,0
Alk. Ph.	2,10	5,74	2,34	2,16
(MME)	2,94	-	2,58	0,99
BSP-Test	2,0	-	1,11	0,50
(mg%)	-	-	1,65	-
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	7,8	-	7,04	8,05
(g%)	7,4	-	6,80	-
Albumine	49	-	41	39
(%)	45	-	34	-
g-Globuline	22	-	19	31
(%)	21	-	27	-
Bilirubin	0,68	2,20	0,39	0,66
i.Serum (mg%)	0,74	-	0,61	0,61

Diagnosen:

- 33) Lebercirrhose (Laparaskopie). Diabetes mellitus
- 34) Chronisch floride Hepatitis mit cirrhotischem Umbau.
Diabetes mellitus
- 35) Fettcirrhose, Cholangitis. Diabetes mellitus
- 36) Lebercirrhose. Diabetes mellitus

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R)
behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	37	38	39	40
Name, Alter	R.G., 46J.	R.K., 55J.	S.K., 49J.	S.U., 58J.
Geschlecht	m	m	m	w
Aufn. Nr.	6/67	5054/66	5094/66	4671/66
Zeit vom	20.1.67	17.12.66	29.11.66	18.11.66
bis	14.3.67	17. 2.67	30.12.66	6. 3.67
Tage	54	69	33	109
SGOT	28,1	21,4	23,0	264,0
(mU)	8,2	9,0	24,7	23,0
SGPT	19,8	8,2	6,6	332,0
(mU)	4,9	2,0	11,5	31,5
Alk. Ph.	2,24	2,04	2,95	2,95
(MME)	-	1,37	2,35	1,74
BSP-Test	1,79	1,22	1,21	-
(mg%)	1,27	0,91	0,83	-
Bilirubin	0,56	0,79	1,9	3,85
i. Serum (mg%)	-	0,75	0,81	0,82
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	7,45	7,15	6,70	6,38
(g%)	6,8	7,27	7,30	6,56
Albumine	45	47	32	42
(%)	41	52	40	45
g-Globuline	23	20	38	29
(%)	22	22	33	25

Diagnosen:

- 37) Sekundäre Hepatitis bei Fettleber. Latenter Diabetes mellitus
- 38) Chronische Hepatitis. Fettcirrhose.
- 39) Dekompensierte Lebercirrhose
- 40) Chronische Hepatitis

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	41	42	43	44
Name, Alter	W.G., 59J.	W.A., 75J.	W.K., 62J.	W.W., 61J.
Geschlecht	w	m	w	m
Aufn. Nr.	5226/66	4573/66	3537/66	3444/66
Zeit vom	16.12.66	12.12.66	27.10.66	13.10.66
bis	16. 2.67	12. 1.67	8. 3.67	2..1.67
Tage	63	32	133	82
SGOT	19,8	40,0	132,0	24,7
(mU)	16	21,4	16,4	14,8
SGPT	8,2	35,2	164,0	4,9
(mU)	5,0	18,1	16,4	4,9
Alk. Ph.	2,94	3,20	4,58	3,96
(MME)	1,03	3,18	2,12	-
BSP-Test	-	0,86	-	-
(mg%)	-	0,75	-	-
Bilirubin	1,84	0,56	1,16	2,76
i. Serum (mg%)	1,26	0,51	0,49	3,9
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	5,77	7,15	6,85	7,40
(g%)	6,80	7,06	6,44	7,70
Albumine	37	41	40	38
(%)	42	47	43	34
g-Globuline	33	30	32	50
(%)	31	27	30	54

Diagnosen:

- 41) Lebercirrhose
- 42) Lebercirrhose. Diabetes mellitus
- 43) Chronische Hepatitis
- 44) Lebercirrhose

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägl. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	45	46	47	48
Name, Alter	W.U., 57J.	W.E., 56J.	K.E., 54J.	D.A., 32J.
Geschlecht	w	w	w	m
Aufn. Nr.	5274/66	4157/66	4068/66	448/67
Zeit vom	16.12.66	24.1.67	11.10.66	3.2.67
bis	29.3.67	13.4.67	11.11.66	11.4.67
Tage	104	80	32	68
SGOT	66,8	35,0	43,4	90,0
(mU)	40,0	43,4	13,2	9,8
SGPT	36,6	56,0	80,0	22,0
(mU)	23,0	45,1	9,8	3,2
Alk. Ph.	1,99	3,15	5,7	2,65
(MME)	2,77	3,25	-	2,4
BSP-Test	-	0,35	-	0,59
(mg%)	-	-	-	-
Bilirubin	1,12	0,42	3,62	2,00
i.Serum (mg%)	0,68	0,43	0,80	0,5
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	7,13	7,00	7,40	8,63
(g%)	7,66	8,00	7,30	7,65
Albumine	44	50	42	40
(%)	43	47	43	44
g-Globuline	30	27	34	24
(%)	27	29	27	27

Diagnosen:

- 45) Chronische Hepatitis
- 46) Chronisch interstitielle Hepatitis mit Übergang in Cirrhose
- 47) Dystrophischer Schub einer Lebercirrhose. Portale Hypertension
- 48) Hepatitis infectiosa, anamnestisch chron. Hepatitis

Tabelle 1: Gruppe der leberkranken, mit Emdabol^(R)
behandelten Patienten. Täggl. Medikation: 3x5 mg

Lfd. Nr.	49
Name, Alter	B.E., 74J.
Geschlecht	m
Aufn. Nr.:	4762/66
Zeit vom	28.11.66
bis	20.12.66
Tage	23
SGOT (mU)	26,4 -
SGPT (mU)	19,8 -
Alk. Ph. (MME)	3,65 1,72
BSP-Test (mg%)	0,59 -
Bilirubin i. Serum (mg%)	1,32 -
Elektrophorese:	
Ges. EW.: (g%)	6,67 -
Albumine (%)	46 -
g-Globuline (%)	30 -

Diagnose:

49) Chronische Hepatitis

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täggl. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	1	2	3	4
Name, Geschl.	G.M., w	B.H., w.	R.E., w.	R.A., w.
Aufn. Nr.	3225/63	2842/63	2721/63	3136/63
Zeit vom	29.10.63	29.10.63	28.11.63	28.11.63
bis	28.11.63	2.12.63	12.12.63	27.12.63
Tage	31	35	14	30
SGOT	18	-	8	8
(mU)	26	-	12	9
SGPT	25	5	7	5
(mU)	15	5	8	7
Alk. Ph.	1,32	3,4	1,62	1,44
(MME)	0,96	2,4	1,62	1,34
BSP-Test	0,78	0,39	0,24	0,4
(mg%)	1,19	0,39	0,32	0,44
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	6,85	6,6	6,15	6,55
(g%)	6,25	6,75	7,85	7,05
Albumine	57	58	58	61
(%)	56	56	52	69
alpha 1	6	5	5	7
(%)	6	8	5	6
alpha 2	9	10	9	7
(%)	9	9	11	7
beta	9	15	9	11
(%)	10	11	13	10
gamma	19	12	19	14
(%)	19	16	19	18

Diagnosen:

- 1) Osteoporose
- 2) Osteoporose (langfristige Urbason-Behandlung)
- 3) Herzinfarkt, Osteoporose
- 4) Osteoporose. Urbasonbehandlung wegen Carditis

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit Emdabol (R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	5	6	7	8
Name, Geschl.	R.F.,w.	L.E.,w.	M.E.,w	K.M.,w.
Aufn. Nr.	3578/63	3558/63	3673/63	3325/63
Zeit vom	3.12.63	4.12.63	30.11.63	5.12.63
bis	14. 1.64	5. 1.64	13. 1.64	10. 1.64
Tage	42	32	45	36
SGOT	50	-	8	16
(mU)	25	24	16	12
SGPT	25	5	5	10
(mU)	21	8	7	17
Alk. Ph.	4,38	1,66	2,33	3,36
(MME)	3,06	1,30	1,94	3,81
BSP-Test	1,05	0,21	0,27	0,5
(mg%)	1,77	0,17	0,89	0,11
Elektrophorese				
Ges. EW.:	5,65	7,45	5,95	6,55
(g%)	6,15	6,75	7,4	6,85
Albumine	44	51	57	48
(%)	59	59	58	60
alpha 1	10	6	7	9
(%)	5	5	5	6
alpha 2	14	8	10	15
(%)	10	5	10	7
beta	14	18	12	11
(%)	14	13	12	11
gamma	18	17	14	17
(%)	12	18	15	16

Diagnosen:

- 5) Herzinfarkt, Osteoporose
- 6) Ostitis pubis
- 7) Osteoporose und Cerebralsklerose
- 8) Rheatisches Fieber, Osteoporose d. Urbasonbehandlung

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit **Endabol**^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	9	10	11	12
Name, Gesch.	B.V.,w.	M.A.,m.	R.K.,m.	M.O.,m.
Aufn. Nr.	3669/63	3668/63	3454/63	3574/63
Zeit vom	6.12.63	4.12.63	6.12.63	4.12.63
bis	14. 1.64	4. 1.64	31.12.63	3. 1.64
Tage	39	29	25	30
SGOT	8	13	9	9
(mU)	12	-	-	-
SGPT	5	5	8	8
(mU)	5	5	5	9
Alk. Ph.	2,09	1,74	3,06	3,06
(MME)	1,83	1,69	2,8	2,28
BSP-Test	1,6	1,23	0,16	0,16
(mg%)	0,46	0,19	0,16	0,97
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	7,0	6,2	7,3	8,1
(g%)	7,2	6,75	6,95	7,1
Albumine	49	51	64	43
(%)	49	53	60	54
alpha 1	5	8	5	7
(%)	4	6	6	5
alpha 2	8	8	8	14
(%)	9	9	8	8
beta	14	13	12	16
(%)	14	15	10	10
gamma	24	20	11	20
(%)	24	17	16	23

Diagnosen:

- 9) Pankreastumor
- 10) Chron. Ulcus ventriculi
- 11) Herzinfarkt
- 12) Herzinfarkt

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	13	14	15	16
Name, Gesch.	E.M.,m.	J.K.,m.	G.B.,m.	S.K.,m.
Aufn. Nr.	3520/63	3686/63	3404/63	3664/63
Zeit vom bis	10.12.63 7. 1.64	10.12.63 8. 1.64	10.12.63 21.12.63	10.12.63 8. 1.64
Tage	28	29	42	29
SGOT (mU)	24 -	23 -	10 -	21 -
SGPT (mU)	34 160	23 7	5 -	60 23
Alk. Ph. (MME)	3,02 4,25	2,04 1,92	1,62 -	2,06 2,84
BSP-Test (mg%)	0,63 2,0	0,22 0,45	0,97 -	0,93 0,74
Elektrophorese:				
Ges. EW.: (g%)	7,9 8,0	7,25 7,45	5,95 -	7,2 6,7
Albumine (%)	60 55	51 45	53 -	52 61
alpha 1 (%)	5 5	4 4	6 -	6 5
alpha 2 (%)	9 8	10 10	10 -	10 8
beta (%)	11 10	13 19	12 -	11 9
gamma (%)	15 22	22 22	19 -	21 17

Diagnosen:

- 13) Herzinfarkt
- 14) Herzinfarkt
- 15) Myodegeneratio cordis, verstorben
- 16) Herzinfarkt

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Tägll. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	17	18	19	20
Name, Gesch.	W.Ch.,w.	M.I.,w.	R.L.,w.	P.E.,w.
Aufn. Nr.	2620/63	3279/63	2939/63	3140/63
Zeit vom bis	25.11.63 6.12.63	22.11.63 20.12.63	21.10.63 6.12.63	21.10.63 18.11.63
Tage	11	29	17	29
SGOT (mU)	21 -	8 8	17 17	22 14
SGPT (mU)	5 5	5 5	5 9	14 11
Alk. Ph. (MME)	1,68 1,76	1,68 2,04	0,76 1,86	1,3 2,5
BSP-Test (mg%)	0,01 0,05	0,4 0,09	0,13 1,27	0,36 0,31
<u>Elektrophorese:</u>				
Ges. EW.: (g%)	7,6 7,05	5,95 7,9	6,45 7,0	7,45 6,65
Albumine (%)	56 56	49 58	63 51	61 60
alpha 1 (%)	6 6	7 6	6 8	5 5
alpha 2 (%)	9 8	10 7	8 12	7 6
beta (%)	10 10	13 11	9 11	12 11
gamma (%)	19 20	21 18	14 18	15 18

Diagnosen:

- 17) Myocarditis
- 18) Kachexie b. Niereninsuffizienz (Zust. n. Magenresektion)
- 19) Osteoporose, Myatrophische Lateralsklerose
- 20) Osteoporose

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit Emdabol (R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	21	22	23	24
Name, Geschl	St.B.,w.	S.H.,w.	K.K.,m.	N.V.,w.
Aufn. Nr.	2958/63	3540/63	3115/63	3674/63
Zeit vom	27.9.63	30.11.63	2.12.63	6.12.63
bis	21.10.63	20.12.63	10. 1.64	2. 1.64
Tage	25	30	39	27
SGOT	36	16	15	29
(mU)	-	14	21	31
SGPT	5	15	5	27
(mU)	-	9	11	22
Alk. Ph.	1,02	2,09	1,92	4,31
(MME)	-	1,56	1,88	4,08
BSP-Test	1,35	0,39	0,65	0,65
(mg%)	0,31	0,59	0,30	1,10
Elektrophorese:				
Ges. EW.:	6,5	7,15	6,60	6,5
(g%)	-	7,85	6,95	-
Albumine	54	61	54	48
(%)	-	58	46	-
alpha 1	7	5	6	8
(%)	-	6	7	-
alpha 2	7	5	12	11
(%)	-	8	14	-
beta	10	13	12	15
(%)	-	11	16	-
gamma	22	16	16	18
(%)	-	17	17	-

Diagnosen:

- 21) Perniciöse Anämie
- 22) Osteoporose, Hypertonie
- 23) Rechtsherzinsuffizienz
- 24) Metastasierendes Mamma-ca.

Tabelle 2: Gruppe der nicht leberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	25	26	27	28
Name, Geschl.	H.R.,m.	G.E.,w.	R.E.,m.	G.G.,m.
Aufn.Nr.	3122/63	3563/63	3582/63	3565/63
Zeit vom bis	4.12.63 23.12.63	5.12.63 8. 1.64	9.12.63 9. 1.64	29.11.63 20.12.63
Tage	19	34	31	21
SGOT (mU)	42 14	30 14	8 38	9 8
SGPT (mU)	36 14	14 9	14 6	12 5
Alk. Ph. (MME)	2,33 1,8	2,88 2,31	2,6 3,15	3,75 4,85
BSP-Test (mg%)	0,4 -	0,11 0,35	0,09 0,34	0,48 0,17
<u>Elektrophorese:</u>				
Ges. EW.: (g%)	6,2 6,75	6,65 7,55	7,15 7,95	6,75 8,45
Albumine (%)	59 62	56 55	51 39	60 58
alpha 1 (%)	6 6	5 3	3 4	6 6
alpha 2 (%)	9 8	10 8	7 9	5 6
beta (%)	11 10	13 18	13 17	12 12
gamma (%)	15 14	16 16	26 31	17 18

Diagnosen:

- 25) Herzinfarkt. Bromsulphaleinallergie, keine Kontrollwerte
- 26) Diabetes mellitus, Pneumonie
- 27) Orthostatische Kreislaufdysregulation
- 28) Cerebrale Durchblutungsstörungen

Tabelle 2: Gruppe der nichtleberkranken, mit Emdabol^(R) behandelten Patienten. Täglt. Medikation: 2x5 mg

Lfd. Nr.	29	30	31
Name, Gesch.	J.G.,m.	M.K.,m.	S.F.,m.
Aufn.Nr.	3513/63	3581/63	3152/63
Zeit vom bis	2.12.63 8. 1.64	2.12.63 7. 1.64	24.10.63 2.12.63
Tage	37	36	39
SGOT (mU)	14 16	20 14	20 -
SGPT (mU)	5 11	5 5	5 9
Alk. Ph. (MME)	3,11 4,25	2,95 2,22	1,37 3,2
BSP-Test (mg%)	0,38 0,28	0,37 0,28	0,13 0,52
Elektrophorese:			
Ges. EW.: (g%)	6,65 7,25	7,3 7,5	6,4 7,75
Albumine: (%)	56 46	52 52	48 56
alpha 1 (%)	6 5	5 5	7 6
alpha 2 (%)	10 12	12 9	13 11
beta (%)	12 15	14 16	15 10
gamma (%)	16 22	17 18	17 17

Diagnosen:

- 29) Altersosteoporose. Postapoplektischer Insult.
 30) Diabetes mellitus
 31) Altersosteoporose. Coxarthrose

Tabelle 3: Kontrollgruppe. Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsformen

Lfd. Nr.	Name, Geschl.	Aufn.Nr.	Diagnosen	Cholest.Verläufe
1	D.E.,w.	2459/65	Cholangiohepatitis Cholelithiasis, entz. Verschluß der Gallen- wege, Myodegen.cordis	---
2	B.T.,m.	5328/65	Choledocholithiasis, Orchitis, intralobu- läre Cholestase	+++
3	K.K.,w.	2480/65	Cholangiohepatitis, Zust. nach Cholecyst- ektomie	---
4	F.M.,w.	2198/65	Cholecysto-et Chole- docholithiasis	---
5	D.A.,w.	4640/66	Chron. Hepatitis, Adnextumor, Sinusitis maxillaris.	---
6	J.I.,w.	5529/66	Subakute interstitielle sekundärreaktive Hepatitis	---
7	B.H.,w.	2954/66	Chronische Hepatitis	---
8	H.Ch.,w.	216/66	Subchron.interstitiel- le proliferative He- patitis	---
9	Sch.H.w.,	1592/66	Cholangiohepatitis	---
10	T.P.,m.	2081/66	Chronisch floride He- patitis. Ulcus ventri- culi. Lues latens, Lumbago	---
11	E.J-F.,m.	1304/66	Subchronische Hepa- titis	---
12	S.L.,w.	1223/66	Subakute Hepatitis bei rezid. Cholangitiden, Steatosis hepatis	---
13	G.E.,w.	1152/66	Chronische Hepatitis	---
14	Sch.M.,w.	1864/66	Chronische Hepatitis Feintropfische Steato- sis hepatis, Myodege- neratio cordis	---
15	Sch.G.,w.	2908/66	Cholangiohepatitis bei Cholelithiasis	---
16	H.B.,w.	2790/66	Cholangiohepatitis	---
17	V.H.,m.	2677/66	Interstitielle Hepa- titis m.Übergang in Cirrhose	---

Tabelle 3: Kontrollgruppe, Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsformen

Lfd. Nr.	Name, Gesch.	Aufn.Nr.	Diagnosen	Cholest.Verl.
18	D.A.,m.	780/65	Chron.rezidivierende Hepatitis. Chron.mye-loische Leukämie	+++
19	B.G.,w.	4592/65	Chron. Hepatitis mit Übergang in Leber-cirrhose	---
20	D.H.,w.	4323/65	Hepatitis infectiosa	---
21	D.E.,w.	3299/65	Cholangiohepatitis dekompens. hypert. Herzleiden	---
22	Sch.K.,m.	3995/66	Hepatitis epidemica Salmonellose	Mikrosk.in-trahepat. Cholestase
23	B.R.,w.	2718/65	Cholangiohepatitis u.Pankreatitis n. Cholecystektomie	---
24	B.T.,w.	1393/65	Cholangiohepatitis	extrahepati-sche Cholest.
25	B.O.,m.	2138/65	Cholangiohepatitis Cholecystitis	---
26	B.A.,m.	5183/65	Chronische Hepatitis Mäßige Steatose	---
27	H.E.,w.	3325/65	Chronische Hepatitis Steatose	---
28	W.B.,w.	3410/65	Hepatitis infectiosa	---
29	R.L.,w.	3295/65	Chronische Hepatitis Lues	---
30	J.L.,w.	1765/65	Cholangiohepatitis	cholestat. Verl.
31	W.H.,m.	2502/64	Chron. interstitielle Hepatitis mit binde-gew. Umbau	---
32.	W.H.,m.	2226/64	Rezidiv. chron.Hepa-titis, Hämophilie A.	---
33	R.G.,w.	2548/64	Leberparenchymschäden Steatosis hepatis	---
34	P.H.,m.	2943/64	Inokulationshepatitis	---
35	B.S.,w.	24/64	Chronische Hepatitis Mäßige Steatose	---
36	H.E.,w.	3144/65	Chronische Hepatitis	---

Tabelle 3: Kontrollgruppe. Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsformen

Lfd. Nr.	Name, Geschl.	Aufn.Nr.	Diagnose	Cholest.Verl.
37	M.M.,w.	1091/67	Chronische Hepatitis Latente Rechtsinsuff.	---
38	S.H.,m.	1432/67	Akuter Schub einer chron.Hepatitis, Steatosis hepatis	---
39	K.R.,m.	3273/67	Chronische Hepatitis Steatosis hepatis Hyperazide Gastritis	---
40	B.K.,m.	2780/67	Chronische Hepatitis	---
41	Sch.D.,m.	3107/67	Latente Hepatitis Vegetative Dystonie	---
42	I.M.,w.	2653/67	Chronische Hepatitis	---
43	P.E.,w.	2276/67	Mäßige interstitielle Hepatitis	---
44	Z.A.,w.	17/67	Posthepatitische Lebercirrhose	---
45	B.M.,w.	402/67	Hepatitis infectiosa	---
46	H.H.,w.	199/67	Cholelithiasis Hepatitis infectiosa Echinocooccus i. Milz	---
47	M.I.,w.	1572/67	Chron. Hepatitis m. Steatose (St.2) u. cirrhot. Umbau	---
48	Sch.E.,w.	897/67	Cholangiohepatitis Metastasenleber bei unbek. Primärtumor Cholelithiasis	+++
49	W.V.,m.	788/67	Chronische Hepatitis	---
50	G.I.,w.	3047/67	Posthepatitische Hepatoze	---
51	R.R.,w.	1009/67	Chron. Hepatitis m. beginn. Umbau	---
52	H.M.,w.	131/62	Chron. Hepatitis	---
53	B.E.,w.	2769/62	Chron. Hepatitis	---
54	T.A.,w.	2351/63	Chron. rezidiv. Hepat.	+++
55	W.H.,m.	1796/63	Cholangiohepatitis	---
56	B.G.,w.	2099/63	Hepatitis infect.	---
57	R.W.,m.	1470/63	Hepatitis infect.	---

Tabelle 3: Kontrollgruppe. Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsformen

Lfd. Nr.	Name, Geschl.	Aufn.Nr.	Diagnosen	Cholest.Verl.
58	H.S.,w.	2526/63	Cholangiohepatitis	---
59	W.A.,w.	3313/63	Chron. Hepatitis mit Übergang in atrophische Lebercirrhose	---
60	F.F.,m.	3415/63	Chron.rezidiv.Hepatitis--- Chron.Leberparenchym-schaden i.Sinne einer Begleithepatose	---
61	W.G.,w.	3639/63	Cholangiohepatitis Cholangitis	---
62	V.F.,m.	1168/65	Chron. Hepatitis Übergang in Leber-cirrhose	---
63	K.Th.,m.	3159/67 2785/67	Hepatitis chron.	---
64	B.F.,m.	2025/67 4445/67	Chronische Hepatitis	---
65	M.A.,w.	3800/65 1476/65 2684/64 3430/63	Dekompensierte atroph. Lebercirrhose	---
66	W.E.,m.	3164/62	Hepatitis infectiosa	---
67	W.K.,w.	3206/62	Chron. Hepatitis Stenos.Magenausgangsca.	---
68	V.K.,m.	3560/62	Hepatitis epidem.	---
69	A.E.,w.	349/62	Chron. Hepatitis	---
70	K.R.,m.	1112/62	Chron. Hepatitis Diabetes mellitus	---
71	K.A.,m.	1786/62	Chron.rezidiv.atroph. Hepatitis. Chron. Cholecystitis	---
72	E.R.,w.	3382/62	Chron. Hepatitis Osteochondrose der WS Vegetat. Labilität	---
73	K.A.,w.	2695/66 4566/67	Chron. Hepatitis Choledochusstenose Zust.n.Cholecystektomie	+++
74	P.E.,w.	3820/65 1417/64 3215/64 4592/64	Lebercoma Interstit.Hepatitis Chron. Hepatitis Chron. Hepatitis	---

Tabelle 3: Kontrollgruppe. Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsformen

Lfd. Nr.	Name, Gesch.	Aufn.Nr.	Diagnosen	Cholest. Verl
75	M.A., w.	2681/66	Rezid. Cholangio hepatitis	---
76	H.A., w.	5533/66	Chron. interstit. Hepatitis m. Fibrose u. Schrumpfung	---
77	L.H., m.	3768/66	Chron. Hepatitis m. Übergang in Cirrhose	---
78	W.A., m.	4484/64	Chron. Hepatitis PcP, Myodegen. cordis	---
79	F.G., w.	3533/67 4794/66	Chron. Hepatitis	---
80	B.M., m.	89/67 980/66 3149/65	Chron. interst. Hepatitis m. Fibrose, Steatosis hepatis	---
81	W.M., w.	3692/64 1988/64	Chron. interstitielle Hepatitis	---
82	B.E., w.	3570/64 1988/64	Zust. n. Hepatitis inf.	---
83	Sch.H., w.	3614/64 1562/64	Akuter Schub einer chron. Hepatitis	---

Statistische Auswertung der Ergebnisse
von Gruppe 1 und 2

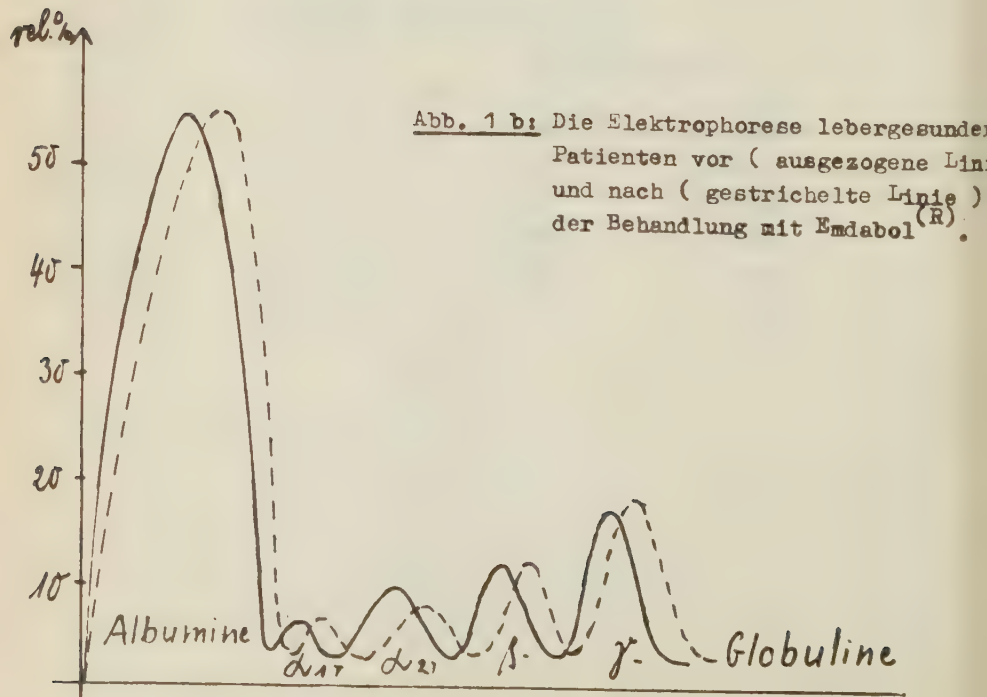
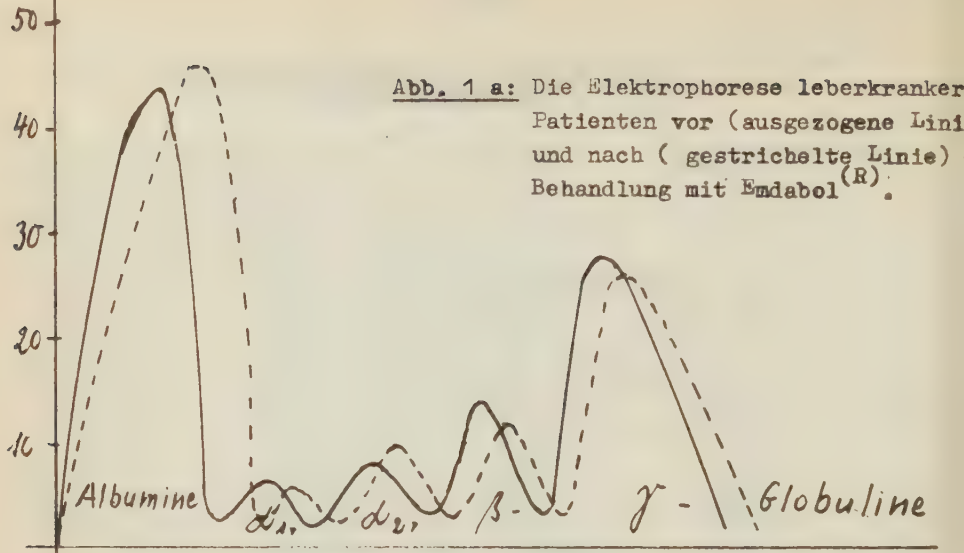
<u>Gruppe 1</u>	n	1.Messung	2.Messung
S G O T	47	m = 71,12	m = 23,20
S G P T	47	m = 67,39	m = 16,35
Alk. Phosphatase	45	m = 3,27	m = 2,36
BSP-Test	27	m = 0,87	m = 0,935
Ges. Eiweiß	46	m = 6,97	m = 8,01
Albumine	42	m = 44,2	m = 45,47
alpha 1	19	m = 6,05	m = 6,52
alpha 2	19	m = 8,73	m = 9,52
beta	45	m = 13,89	m = 11,78
gamma	45	m = 27,53	m = 26,28
Bilir. i.Ser.	36	m = 2,72	m = 0,86

Gruppe 2

S G O T	20	m = 18,80	m = 17,35
S G P T	29	m = 13,10	m = 9,58
Alk. Phosphatase	29	m = 2,34	m = 2,43
BSP	29	m = 0,45	m = 0,53
Ges. Eiweiß	28	m = 6,79	m = 7,17
Albumine	28	m = 54,64	m = 54,75
alpha 1	28	m = 5,96	m = 6,53
alpha 2	28	m = 9,50	m = 8,78
beta	28	m = 12,28	m = 12,46
gamma	28	m = 17,42	m = 18,35

rel. %

-60-



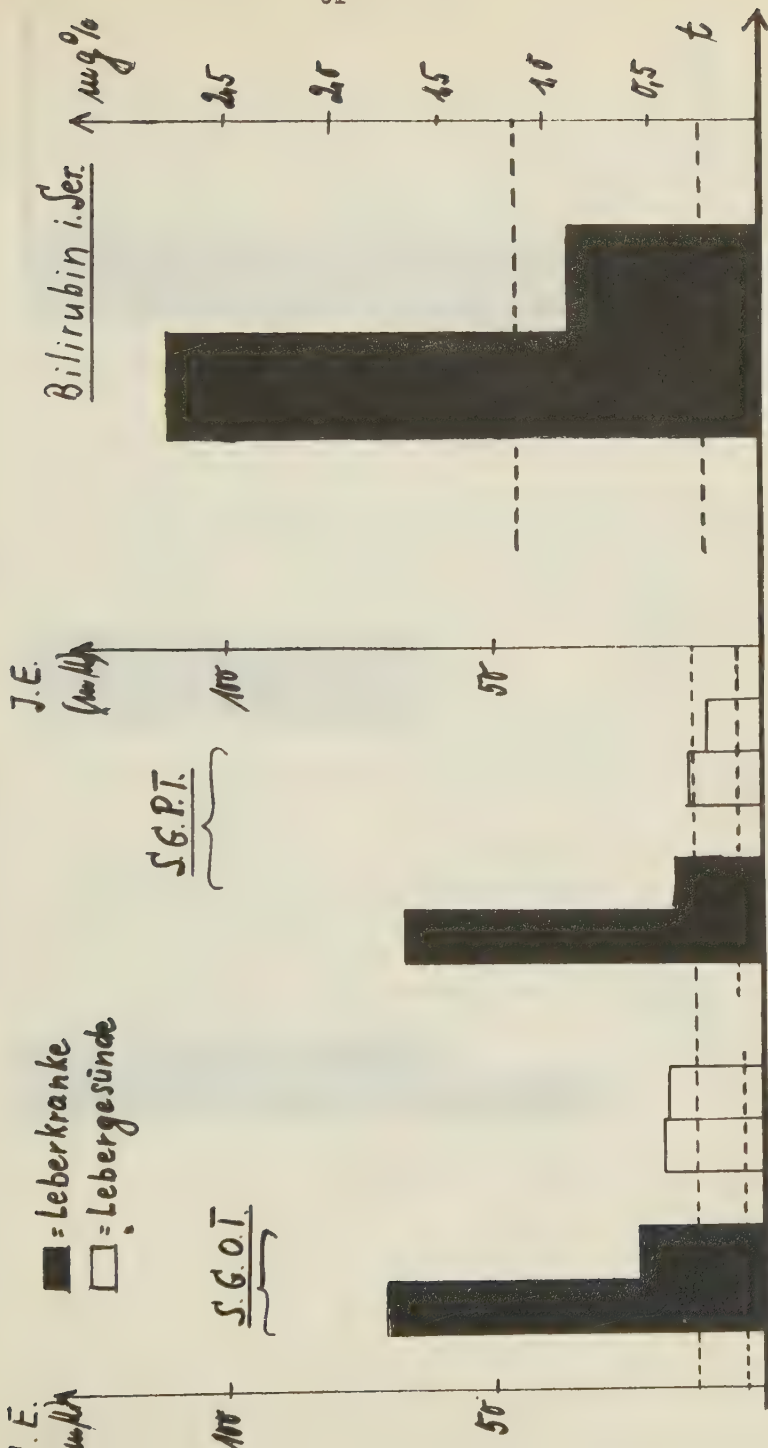


Abb. 2: Erklärungen siehe unter "Legende zu den Abbildungen"

■ = Leberkranke
□ = Lebergesunde

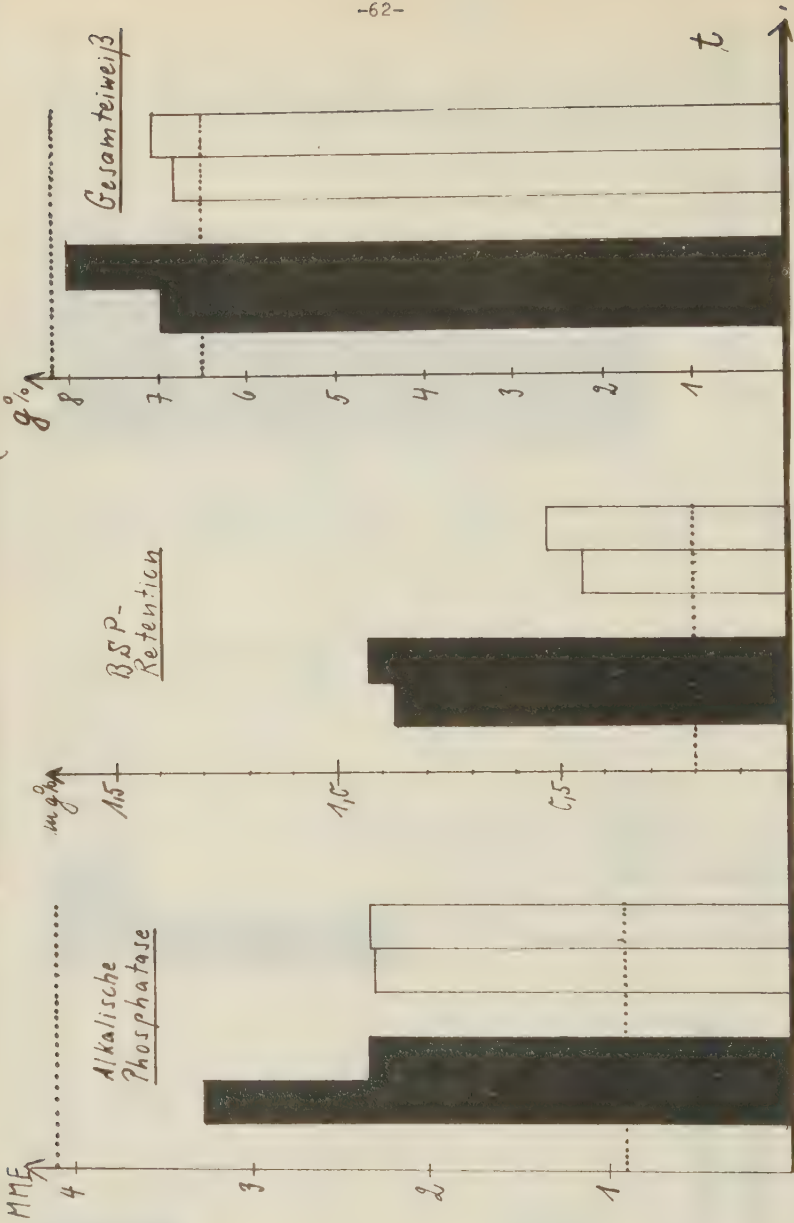


Abb. 3: Erklärungen siehe unter "Legende zu den Abbildungen"

Legende zu den Abbildungen

Abb. 1 (p. 60) zeigt die Elektrophorese Leberkranker und Lebergesunder unter dem Einfluß von Emdabol^(R). Bemerkenswert ist der Albuminanstieg und der Abfall der Gammaglobuline, der in der Gruppe der Leberkranken besonders ausgeprägt ist.

Abb. 2 (p. 61) zeigt das Verhalten der Serumtransaminasen S G O T und S G P T sowie des Bilirubins im Serum bei Leberkranken und Lebergesunden unter Emdabol^(R).

Die gestrichelten Linien geben die physiologischen und methodischen Normgrenzen an.

Der Abfall der Transaminasen bei Leberkranken erfolgt fast bis in die physiologischen Normgrenzen hinein, bei Lebergesunden ist ebenfalls ein Abfall dieser Fermente zu verzeichnen. Die Bilirubinwerte im Serum normalisieren sich völlig unter der Therapie.

Abb. 3 zeigt das Verhalten der alkalischen Phosphatase, der Bromthaleinretention und des Gesamteiweißes.

Die gestrichelten Linien bezeichnen wieder die physiologischen Normbereiche.

Bei Leberkranken erfolgt ein erheblicher Abfall der alkalischen Phosphatase, bei Lebergesunden ein unerheblicher Anstieg. Die Bromthaleinretention steigt bei beiden Kollektiven an. Der Anstieg des Gesamteiweißes im Serum ist bei Leberkranken wesentlich ausgeprägter als bei Lebergesunden.

Befunde und Verlauf

Bei der Registrierung der subjektiven Beschwerden der Patienten und der Kontrolle der oben angeführten Kriterien fanden wir bei beiden Gruppen in keinem Fall eine Verschlechterung, die sich auf die Therapie mit Emdabol^(R) zurückführen ließe.

In 5 Fällen registrierten wir leichte Übelkeit, in 3 Fällen Erbrechen, das jedoch am nächsten Tag wieder abgeklungen war und sich auf psychische Einwirkungen und Diätfehler zurückführen läßt. Es war in keinem Fall nötig, die Medikation wegen Unverträglichkeit abzusetzen.

Ein Patient verstarb nach der Behandlung nach 28 Tagen an einem thrombotischen Verschuß der Aorta abdominalis. Das Sektionsergebnis sowie die histologischen Leberuntersuchungen ergaben keinen Anhaltspunkt für eine anabolika-bedingte Schädigung.

Auffällig war die Angabe des subjektiven Wohlbefindens in der Gruppe 1 in den meisten Fällen ein bis zwei Wochen nach Beginn der anabolen Medikation.

Laborbefunde

Das eigentliche therapeutische Ziel der Anabolikabehandlung, nämlich eine Hebung des Gesamteiweißspiegels im Serum, ist in fast allen Fällen erreicht worden.

In der Gruppe 1 stieg der Mittelwert des Gesamteiweißgehaltes im Serum von 6,97 auf 8,01 g%.

Fünf Patienten zeigten einen Übergang von deutlich erniedrigten Gesamteiweißkonzentrationen auf physiologische Werte.

Es handelte sich hier um Patienten mit einer chronischen Hepatitis bzw. um Cirrhotiker.

In zwei Fällen erfolgte ein Abfall der Konzentration unter

den physiologischen Normbereich, in einem Falle handelte es sich um eine Hepatitis infectiosa, im anderen um eine Steatosis hepatis.

Die Veränderungen des Gesamteiweißgehaltes gingen in 23 Fällen einher mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der onkotisch wirksamen Albuminfraktion, in 18 Fällen sanken die Albumine ab, in 4 Fällen blieben sie konstant.

Ein Abfall der Gammaglobuline war in 29 Fällen, ein Anstieg in 12 Fällen und ein Konstantbleiben in 4 Fällen zu verzeichnen. Im wesentlichen handelte es sich hier um Verschiebungen innerhalb physiologischer Bereiche.

Ein ausgesprochen gegensinniges Verhalten, nämlich eine weitere Erhöhung vorher schon pathologisch erhöhter Werte der Gammaglobuline und einen weiteren Abfall der Albuminfraktion in pathologische Werte hinein zeigten zwei Fälle, bei denen es sich einmal um eine dekompensierte atrophische Lebercirrhose, zum anderen um ein subchronisches Leberkoma bei bestehender Cirrhose handelte. Die Deutung, daß bei ihnen vielleicht nicht mehr genügend intaktes Lebergewebe zur Stimulierung der Proteinsynthese vorhanden gewesen sei, kann nicht zutreffen, weil auch hier noch eine Erhöhung des Gesamteiweißgehaltes zu konstatieren war.

Der Bromthaleintest

Bemerkenswert ist das Verhalten der Bromthaleinretention. Wir konnten in 16 Fällen einen weiteren Anstieg der pathologischen Retentionswerte, in 9 Fällen einen Rückgang (allerdings auch noch in pathologischen Bereichen) und nur in einem Fall einen Rückgang in den Normbereich hinein feststellen.

Die Transaminasen

S G O T : Von 47 untersuchten Fällen ist in 33 ein Abfall bzw. eine Normalisierung, in einem Fall ein Konstantbleiben und in 13 Fällen eine leichte Erhöhung zu verzeichnen.

Ein auffälliger Anstieg in pathologische Werte hinein konnte in 2 Fällen registriert werden, in denen es sich um eine atrophische Lebercirrhose sowie eine Fettcirrhose handelte.

S G P T : In den oben angeführten beiden Fällen ist auch die SGPT deutlich erhöht. Sonst ist ebenfalls in 33 Fällen (von 47 untersuchten) ein Abfall, in 4 Fällen ein Konstantbleiben und in 10 Fällen ein leichter Anstieg registrierbar.

Bilirubinkonzentration im Serum

Von 27 untersuchten Fällen ist bei 19 ein Abfall von teilweise erheblich pathologischen Werten und eine Normalisierung, in 7 Fällen ein Anstieg (in vier davon handelt es sich um geringfügige Verschiebungen innerhalb des Normbereiches), in einem Fall ein Konstantbleiben im Normbereich festzustellen. Einen Anstieg in pathologische Bereiche zeigten zwei Patienten, die sich beide in einem Zustand nach portocavaler Shuntoperation befanden.

Alkalische Phosphatase

Das Verhalten der alkalischen Phosphatase kann wohl - neben dem histologischen Befund - als die sicherste Anzeige für das Auftreten einer intrahepatischen Cholestase und damit einer medikamentösen Leberschädigung gewertet werden.

In 45 von 47 untersuchten Fällen war eine Aktivitätsabnahme, nur in 2 Fällen eine Zunahme festzustellen.

In diesen beiden Fällen handelte es sich von vornherein um cholestatische Verlaufsformen, in einem Fall konnte die Ak-

tivitätszunahme der alkalischen Phosphatase einwandfrei auf einen extrahepatischen Verschuß bei Cholelithiasis zurückgeführt werden.

Histologie

Bei den histologischen Kontrolluntersuchungen ließ sich in keinem Fall der Nachweis für das Vorhandensein einer intrahepatischen cholestatischen Verlaufsform führen, die als charakteristisch für eine medikamentös bedingte Leberschädigung hätte angesehen werden können.

Veränderungen in Bezug auf den Fettgehalt, wie sie DESAULLES, WERNER et al. festgestellt haben, waren nicht zu beobachten, desgleichen fehlten Hinweise auf eine Veränderung auffälliger Art im Glykogengehalt, wie sie ORLANDI et al. fanden und eine mögliche Entwicklung von Lebercarcinomen (n. FIRMINER und REUBER).

Andere Nebenwirkungen

Mögliche androgene Nebenwirkungen, besonders Virilisierungerscheinungen wie Akne, tiefere Stimme und sekundäre Behaarung fehlten ebenfalls gänzlich.

Besonders hervorzuheben sind die Allgemeinwirkungen, die sich in den meisten Fällen durch eine bessere Hautdurchblutung, ein Schwinden des Juckreizes und eine deutliche Appetitsteigerung manifestierten (Bestätigung der Befunde von ALVA, IBER, GRAMSCH et al.).

Diskussion

Wenn man nun die Ergebnisse unserer Therapie der Gruppen eins und zwei miteinander vergleicht, dann findet man, daß in der Gruppe der 31 Nichtleberkranken, die über einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen täglich 10 mg Emdabol^(R) oral erhielten, es nicht zu einer Erhöhung der Transaminasenaktivität oder der Aktivität der alkalischen Phosphatase in pathologische Bereiche hinein gekommen ist. Das entspricht auch im wesentlichen den Befunden in der Gruppe der Leberkranken. Ein möglicher Hinweis für Parenchymveränderungen ist also von dieser Seite her nicht gegeben.

Es kam in der Gruppe der Nicht-Leberkranken ebenfalls zu einem leichten Anstieg der Gesamtproteinkonzentration im Serum, das Mittel der Steigerung der Serumeiweißkonzentration pro Patient betrug 0,36 mg%. Dieses Verhalten deckt sich mit dem der Gruppe eins, wobei hier die Steigerung der Eiweißkonzentrationen wesentlich ausgeprägter ist (Mittelwert verzeichnet 2,04 mg% Steigerung) und auf die längere Medikation zurückgeführt werden kann.

Wenn man die Ergebnisse der Gruppen eins und zwei mit denen des Kontrollkollektivs (83 Leberkranke, die kein Emdabol^(R) erhielten) in Bezug auf die eventuelle Lebertoxizität vergleicht, so findet man, daß die Häufigkeit der cholestatischen Hepatosen als Ausdruck einer medikamentös bedingten Leberschädigung nicht zugenommen hat. In der Kontrollgruppe fanden sich sieben cholestatische Verlaufsformen bei 83 Patienten. Davon waren 3 auf extrahepatische Ursachen (Steine, Choledochusstenose) zurückzuführen, drei waren durch cholangitische bzw. cholangiolitische Prozesse bedingt, so daß sich nur eine intrahepatische Cholestase fand. Es handelte sich bei diesem Fall um einen Patienten mit einer chronisch rezidivierenden Hepatitis, der daneben noch eine myeloische Leukämie hatte und mit Myleran^(R) behandelt wurde.

In der Gruppe eins dagegen fanden sich zwei cholestatische Hepatosen, von denen sich der eine Fall auf extrahepatische Ursachen zurückführen läßt und der andere von vornherein eine cholestatische Verlaufsform zeigte, so daß - zumindest für dieses Kollektiv - von einem eventuell durch das Steroid induzierten Drogenikterus nicht gesprochen werden kann.

Andererseits ließen sich beim Vergleich zwischen der nicht mit dem Anabolikum behandelten Kontrollgruppe und der Versuchsgruppe auch keine objektiv günstigeren Wirkungen auf den gesamten Krankheitsprozeß feststellen. Abgesehen von den günstigeren Wirkungen auf das Allgemeinbefinden sowie auf die gegenüber der Kontrollgruppe deutliche Steigerung des Gesamteiweißgehaltes ließ sich kein schnellerer Rückgang der Transaminasen, des Bilirubingehaltes im Serum etc. feststellen.

Daraus ist die Folgerung naheliegend, daß der anabolen Medikation zwar die Rolle einer wertvollen Zusatztherapie zufällt, daß aber das Krankheitsgeschehen selbst durch die anabolen Wirkstoffe nicht kausal beeinflußt wird.

Bei der Diskussion über die eventuelle Leberschädigung möchte ich noch einmal auf das bemerkenswerte Verhalten des Bromthaleintestes eingehen. Auch in der Gruppe der Lebergesunden ist eine deutliche Zunahme oder ein Konstantbleiben der meist vorher schon erhöhten Bromthaleinretention zu verzeichnen. In 29 Fällen wurde in der Gruppe der Lebergesunden der Bromthaleintest durchgeführt: 13 davon zeigten noch eine weitere Zunahme, 6 blieben weitgehend unverändert und 10 zeigten eine Abnahme, davon allerdings nur 3 ein Einschwenken in den physiologischen Normbereich.

Es erhebt sich nun die Frage, ob dieses Phänomen entweder als Ausdruck einer Verschlechterung der excretorischen Funktion der Leberzelle gemeinhin und damit einer zumindest passageren Schädigung der Zelle aufgefaßt werden sollte, oder ob diese Veränderungen anders gedeutet werden können.

Für die erste Annahme könnte die Tatsache sprechen, daß der BSP-Test nicht nur für eine grob orientierende Diagnostik geeignet ist, sondern ein hohes Maß an Empfindlichkeit besitzt.

Andererseits hat man durch umfangreiche Experimente übereinstimmend festgestellt, daß die BSP-Elimination aus dem Blut in verschiedenen Phasen abläuft: zunächst erfolgt eine Bindung des Farbstoffes an die Plasmaalbumine, danach eine metabolische Transformation in der Leberzelle und zuletzt die aktive Exkretion.

CLODI, MANDEMA, SCHERB et al. fanden übereinstimmend bei vergleichenden Untersuchungen über die leberschädigende Wirkung von Medikamenten, daß die dritte Phase der Exkretion von BSP isoliert störbar ist. Dabei sind in keinem Falle tierexperimentell Schädigungen festgestellt worden (13,63,81).

Die Exkretionshemmung wurde von ihnen regelmäßig als reversibler Defekt nach der Gabe anaboler Substanzen als auch anderer Medikamente gefunden und als Ausdruck einer kompetitiven Hemmung des Exkretionssystems für Bromsulphalein, besonders durch Testosteronderivate, gedeutet. BSP geht dann, statt sezerniert zu werden, wieder direkt ins Blut über. Dadurch wird der neuerliche Konzentrationsanstieg bedingt.

Unsere Untersuchungen scheinen diese Befunde zu bestätigen, denn morphologische Veränderungen im Bereich der kleinen Gallengänge waren selbst bei hohen BSP-Eliminationsstörungen hier in keinem Falle nachweisbar. Ebenfalls gegen eine Zellschädigung spricht die Tatsache, daß in fast allen Fällen kein Parallelgehen von Anstieg der BSP-Retention und Steigerung der Transaminasenaktivität zu verzeichnen ist.

Es scheint sich also doch eher um eine spezifische Blockierung eines Enzymsystems als um eine passagere Leberschädigung zu handeln.

Um allerdings die eventuelle Interferenz der Anabolika mit bestimmten Enzymsystemen, die Abhängigkeit von chemischer Struktur, Dosierung und Lebertoxizität endgültig aufzuklären und gesetzmäßig zu formulieren, werden weitere umfangreiche tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen notwendig sein, da in der vorliegenden Literatur das Patientengut, die Sicherung der Diagnosen und die jeweilige Zusatzmedikation erheblich variieren.

Es hat sich durch unsere vorliegenden klinischen Untersuchungen erweisen lassen, daß die großen Vorteile, die eine orale Therapie mit anabolen Steroiden mit sich bringt, nicht mit massiven negativen Nachteilen (unter Umständen sogar mit einer weiteren Schädigung der vorher schon geschädigten Leber) erkaufte werden müssen. Speziell in diesem Bereich der langfristigen Leberkrankheiten sind die Vorteile der oralen Therapie gegenüber der parenteralen groß.

Sie sind einmal materiell und psychologisch begründet. Es ist kein Aufwand an Spritzenmaterial mehr nötig, die Arbeitseinsparung für Schwestern und Ärzte liegt auf der Hand und der Patient hat weniger Schmerzen zu erdulden. Daneben wird die Gefahr der Übertragung einer infektiösen Hepatitis, die - auch im Hinblick auf die oft unzureichende oder völlig fehlende Schulung von manchen "Schwestern" und ärztlichem Hilfspersonal - besonders in privaten Belegkliniken und Privatpraxen - als sehr hoch eingeschätzt werden sollte, völlig beseitigt.

Schlußfolgerungen

Die hier in einer klinischen Untersuchungsreihe mit Hilfe der unmittelbaren Beobachtung am Krankenbett und Heranziehung klinisch-chemischer Labormethoden erbrachten Ergebnisse zeigen, daß bei der hier angewandten Dosierung des verwendeten Anabolikums Emdabol^(R) innerhalb der Beobachtungszeit bis zu 24 Wochen keine erkennbare Schädigung der

Leberfunktion eingetreten ist. Es erscheint uns angesichts des klinischen Verlaufes und der mangelnden Korrelation zu anderen pathologischen Ausfällen der Labordiagnostik als unbegründet, die beobachtete Steigerung der BSP-Retention als den Ausdruck einer funktionellen Leberschädigung zu werten.

Darüber hinaus hat es sich erwiesen, daß auch die orale Anabolikatherapie mit Emdabol^(R) geeignet ist, eine objektive Erhöhung der Serumeiweißfraktionen herbeizuführen und eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens hervorzurufen.

Aus diesem Grunde dürfte diese Therapie in der Zukunft in verstärktem Maße eine Rolle bei der Behandlung chronischer Leberkrankheiten spielen und auch einen Schritt vorwärts in der Nachbehandlung dieser Erkrankungen bedeuten.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde versucht, den in der Literatur beschriebenen Behauptungen über Leberfunktionsstörungen unter der Therapie mit oral wirksamen anabolen Steroiden nachzugehen.

Aus diesem Grunde behandelten wir zwei Kollektive (31 Lebergesunde, 49 Leberkranke) im Alter von 22 bis 79 Jahren mit einem oralen, in C-17-alpha-Stellung alkylierten anabolen Steroid Emdabol^(R). Als Vergleichskollektiv dienten 83 Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, die nicht mit diesem Mittel behandelt wurden.

Registriert wurden die subjektiven Beschwerden, der physikalische Untersuchungsbefund und in bestimmten Intervallen folgende Laborbefunde: Bilirubin im Serum, Serumtransaminasen, alkalische Phosphatase, Gesamteiweißkonzentration, Serumpapieroelektrophorese und der Bromsulphaleintest.

Unter der Behandlung stieg der Mittelwert des Gesamteiweißgehaltes bei chronisch Leberkranken von 6,07 auf 8,01 g%, bei Lebergesunden von 6,79 auf 7,17 g%.

Gleichzeitig war ein Anstieg der Albumine sowie ein Abfall der Gammaglobuline zu verzeichnen.

Die Mittelwerte der Serumtransaminasen (S G O T und S G P T) sanken bei beiden behandelten Kollektiven fast bis an die obere Grenze des Normbereichs.

Die Bilirubinwerte im Serum der Leberkranken normalisierten sich.

Besonders geachtet wurde auf die gefürchteten Komplikationen im Sinne einer intrahepatischen Cholestase. Im Vergleich zum Kontrollkollektiv fand sich keine Zunahme des Krankheitsbildes. Die Mittelwerte für die alkalische Phosphatase blieben im Normbereich.

Es imponierte die erhöhte Bromsulphaleinretention in der Mehrzahl der Fälle, die aber nicht mit anderen pathologi-

schen Laborbefunden korreliert war.

Hiermit scheinen die Befunde verschiedener Autoren bestätigt zu sein, nach denen der Exkretionsmechanismus der Leberzellen für Bromsulphalein isoliert kompetitiv hemmbar ist.

Das beigebrachte Material läßt die von manchen Autoren geäußerte Befürchtung, daß Anabolika, und zwar speziell orale, in C-17-alpha-Stellung alkylierte Präparate leberschädigend wirken könnten, als nicht gerechtfertigt erscheinen.

Jedenfalls gilt dies für die angewandte Dosierung und die eingehaltene Zeitdauer.

Literaturverzeichnis

- 1.) AFFOLTER, H.: Schweiz. med. Wschr. 95: 706 (1965)
- 2.) ALVA, J., F.L. IBER: Am. J. med. Sc. 250 (1965), 60
- 3.) ALY, F.W.: Med. Welt 1962, II: 2468
- 4.) BEIGLBÖCK, W. und W. BRUMMUND: Med. Welt 1960: 1192
- 5.) BENDA, GEYER: zit. bei BONACKER, p. 237
- 6.) BICKEL, G.: Med. et Hygiene 1964: 278
- 7.) BYÖRCK, G., S. GARDELL, G. CARLBERGER und L. MEURMAN:
Nature (London) 185: 847 (1960)
- 8.) BONACKER, E.: Anabolikum Colloquium. Wirkung und Anwen-
dung anaboler Steroide. Medicus-Verlag.
Berlin 1964
- 9.) BRAUER, R.W., R.L. PESOTTI und J.S. KREBS
J. clin. Invest. 34: 35 (1955)
- 10.) CARBONE, J.V., G.M. GRODSKY und V. HJELTE:
J. clin. Invest. 38: 1989 (1959)
- 11.) CARBONE, J.V. und G.M. GRODSKY: Gastroenterology 4:
695 (1960)
- 12.) CLODI, P.H., H. SCHNACK und F. WEWALKA: Klin. Wschr.
1959: 1133
- 13.) CLODI, P.H., E. RISSEL, H. SCHNACK, H. BRAUNSTEINER,
F. PAKESCH: Wiener klin. Wschr. 1961: 681
- 14.) COMBES, B.: Science 129: 388 (1959)
- 15.) COMBES, B. und G.S. STAKELUM: J. clin. Invest. 39:
1214 (1960)
- 16.) COMBES, B. und G.S. STAKELUM: Gastroenterology 40:
553 (1961)
- 17.) COMBES, B.: J. clin. Invest. 41: 1351 (1962)
- 18.) DEMOLE, M.: Praxis 52: 1299 (1963)
- 19.) DESAULLES, P.A., Ch. KRÄHENBÜHL, W. SCHULER und H.J.
BEIN: Schweiz. med. Wschr. 1959: (1313)
- 20.) DÖLLE, W. und G.A. MARTINI: Acta hepato-splen.
6: 225 (1959)
9: 74 (1962)
und 11: 355 (1964)
- 21.) DRILL, V.A.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 104: 858 (1963)
- 22.) EGER, zit. bei BONACKER, p. 237
- 23.) FIEGEL, G. und H.W. KELLING: Ärztl. Forschung 12:
347 (1958)
- 24.) FIEGEL, G. und H.W. KELLING: Ärztl. Forschung 13:
158 (1959)
- 25.) FIRMINER, REUBER: J. Nat. Cancer Inst. 27, (1961): 559

- 26) FOSS, G.L., S.L. SIMPSON: Brit. med. J. 1959, I: 259
- 27.) FRAITURE, H.W., H. HEEMSTRA, J.J.H. VEGTER und E. MANDEMA: Acta Med. Scand. 2: 153 (1959)
- 28.) FRANKEN, F.H., H. DAWEKE, E.A. GRIES, H.A. v.SCHWEINITZ, H. HOLZOREVE und U. FORSTMANN: Dtsch. med. Wschr. 1963: 1979
- 29.) FRUEHAN, A.E., Th.F. FRAWLEY: J.A.M.A. 184, 7 (1963)
- 30.) GEHANN, E.: Vergleichende Untersuchungen über den einphasigen Bromsulphaleintest in der Modifikation nach BEZOLD und den 2-Farbstofftest nach ZIMMER zur Prüfung der exkretorischen Funktion der Leber. Inauguraldissertation, FU Berlin 1965
- 31) GERMER, W.D. und E. REGOCZI: Dtsch. Arch. klin. Med. 205: 343 (1958)
- 32.) GEYER, G.: Med. Klinik 1966: 684
- 33.) GILBERT, E.F., A.Q. da SILVA und D.M. QUEEN: J.A.M.A. 185: 538 (1963)
- 34.) GIROLAMI, M.: Therapiewoche 1956: Nr. 7
- 35.) GIROLAMI, M.: Ärztl. Wschr. 1957: 640
- 36.) GORDON, B.S., J. WOLF, T. KRAUSE und F. SHAY: Amer. J. clin. Pathol. 33: 156 (1960)
- 37.) GRAMSCH, H.: Med. Welt 4, 212 (1963)
- 38.) GRODSKY, G.M., J.V. CARBONE und R. FANSKA: J. clin. Invest. 38: 1981 (1959)
- 39.) HAUSS, W.H., U. GERLACH und E. SCHÜRMEYER: Dtsch. med. Wschr. 83: 1310 (1958)
- 40.) HEANEY, R.P., G.D. WHEDON: J. Lab. clin. Med. 52: 169 (1958)
- 41.) HICKS, J.M., J.D.P. WOOTTON, D.S. YOUNG: Biochem. J. 85, 29 (1962)
- 42.) HOENIG, V., O. SCHÜCK und J. HOENIGOVA: Klin. Wschr. 17: 927 (1961)
- 43.) HOENIG, V. und J. HOENIGOVA: Acta hepatosplen. 10: 18 (1963)
- 44.) HOENIG, V.: Klinische Probleme der Chromosekretion Dissertation Prag 1960
- 45.) JAVITT, H.B., H.O. WHEELER, K.J. BAKER und O.L. RAMOS: J. clin. Invest. 39: 1570 (1960)
- 46.) JAVITT, H.B., H.O. WHEELER, K.J. BAKER und O.L. RAMOS: J. clin. Invest. 38: 1015 (1959)
- 47.) JENDRASSIK, L. und P. GROF: Biochem. Z. 289, 81 (1938)
- 48.) JOST, F.: Münch. med. Wschr. 27: 818 (1962)

- 49.) KALK, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 182 (1957)
- 50.) KAUPP, H.A. und F.W. PRESTON: J.A.M.A. 180: 411 (1962)
- 51.) KESSEL, M. und F.A. Petzold: Ärztl. Wschr. 1957: 956
- 52.) KOCHAKIAN, Ch. D.: Schweiz. med. Wschr. 1951: 985
- 53.) KORY, R.S., M.H. BRADLEY, R.N. WATSON, R. CALLAHAN und B.J. PETERS: Amer. J. Med. 26: 243 (1959)
- 54.) KÜHN, H.A.: Acta hepatosplen. 9: 229 (1962)
- 55.) KREBS, J.S. und R.W. BRAUER: Amer. J. Physiol. 194: 37 (1958)
- 56.) KRÜSKEMPER, H.-L.: Anabole Steroide.
Georg Thieme Verlag. Stuttgart 1965
- 57.) KRÜSKEMPER, H.-L.: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 71: 590 (1965)
- 58.) KRÜSKEMPER, H.-L. und G. NOELL: Acta Endocrinologica 54: 73 (1967)
- 59.) LINDNER, H.: siehe BONACKER, E., p. 225
- 60.) LINDNER, H.: siehe BONACKER, E., p. 240
- 61.) LINDNER, H.: Med. Klin. 1967: 59
- 62.) De LORIMIER, A.A., G.S. GORDAN: Arch. int. Med. 116: 289 (1965)
- 63.) MANDEMA, E., W.H. FRAITURE, H.O. NIEWEG und A. ARENDS: Amer. J. Med. 1: 42 (1960)
- 64.) MARQUARDT, FISHER, LEVY, DOWBEN, J.A.M.A. 175: 851(1961)
- 65.) MARTINI, G.: Ärztl. Fortbildung 15: 123 (1967)
- 66.) MÖCKEL, W.: Med. Klinik 60: 294 (1965)
- 67.) MÜTING, D.: Klin. Wschr. 1964: 843
- 68.) MÜTING, D.: Amer. J. dig. Dis. 10, 790 (1965)
- 69.) V. OLDERSHAUSEN, H.F.: siehe BONACKER, E.: p. 227
- 70.) V. OLDERHAUSEN, H.F. und M. SCHWEIGER: Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 70: 645 (1964)
- 71.) ORLANDI, F., A. JEZEQUEL, A. MERLITTI: T. Gastro-ent. (Brügge) 7: 109 (1964)
- 72.) PEZOLD, F.A.: Zschr. ges. exper. Med. 121: 600 (1953)
- 73.) PEZOLD, F.A. und M. KESSEL: Dtsch. Arch. klin. Med. 204: 518(1957)
- 74.) PEZOLD, F.A. in Müller-Seifert: Taschenbuch der Medizinisch-Klinischen Diagnostik München 1966. p. 251
- 75.) PHILP, J., G.M. GRODSKY und J.V. CARBONE: Amer. J. Physiol. 200: 545 (1961)

- 76.) POHLE, H.: siehe BONACKER, E., p. 229
- 77.) REISERT, P.M.: Münch. med. Wschr. 1962, 104
- 78.) RINGOLD: Mechanism of Action of Steroid Hormones.
Oxford, London, New York, Paris. 1961
- 79.) SASAKI, H. und F. ICHIDA: Ann. Rep. Inst. for Virus
Research, Kyoto Univers. (Japan)
Vol. 14: 172 (1961)
- 80.) SCHAFFNER, F. und H. POPPER: J. Amer. Med. Ass.
169: 1447 (1959)
- 81.) SCHERB, J., M. KIRSCHNER und J. ARIAS:
J. clin. Invest. 42: 404 (1963)
- 82.) SCHNACK, H., B. SCHOBEL und F. WEWALKA:
Wien. klin. Wschr. 1962: 833
- 83.) SCHNACK, H.: siehe BONACKER, E., p. 202
- 84.) SCHNACK, H.: siehe BONACKER, E., p. 241
- 85.) SCHNACK, H.: siehe BONACKER, E., p. 224
- 86.) SEIFERT, E.: siehe BONACKER, E., p. 247
- 87.) SHERLOCK, S.: Medicine 45, 453 (1967)
- 88.) SCHÜTZ, W.: Persönliche Mitteilungen. Februar 1963
- 89.) SCHULZE: Therapiewoche 14: 8 (1964)
- 90.) v.STUDNITZ, W., D. BEREZIN: Klin. Wschr. 34 (1956) 1239
- 91.) TISZAI, TENYI: Experientia (Basel) 16, 116 (1960)
zit. bei WERNER
- 92.) TORIZUKA, K. K. HAMAMOTO, K. KOSHIYAMA, K. IWAI,
H. TAKAYAMA, T. MIYAKE: Metabolism XII, 1,
(1963)
- 93.) TURA, S., E. PIERAGNOLI, P.R. DALMONTE, D. CAMPANACCI:
Acta hepatosplenolog. 1: 1 (1964)
- 94.) WEICHSELBAUM, T.F.: Amer. J. clin. Path. 10, 40 (1946)
- 95.) WELLER, O.: Arzneimittelforschung 12: 234 (1962)
- 96.) WELLER, O., siehe BONACKER, p. 222
- 97.) WELLER, O., siehe BONACKER, E., p. 234
- 98.) WERNER, C.L., F.M. HANGER und R.A. KRITZLER:
Amer. J. Med. 8: 325 (1950)
- 99.) WERNER, M., A. HITZ, F. GLOOR und H. THÖLEN:
Klin. Wschr. 1961: 1006
- 100.) WERNZE, H. und H. SCHMIDT: Klin. Wschr. 1961: 924
- 101.) WERNZE, H.: Dtsch. med. Wschr. 1960: 2237
- 102.) WERNZE, H., H. BRAUN und M. GABOR: Klin. Wschr. 23:
1220 (1962)

- 103.) WERNZE, siehe BONACKER, E. p. 198
- 104.) WEWALKA, F.: Vortrag vor dem Hahnemann Medical College
Philadelphia, 5.5.1964.
(Wiss. Presseberichte der Schering A.G.
Berlin 12B/1965 F).
- 105.) WEWALKA, F.: Wien. med. Wschr. 117: 293 (1967)
- 106.) WILDHIRT, E.: Therapiewoche 1964: 969
- 107.) WILDHIRT, E.: siehe BONACKER, E., p. 205
- 108.) WILDHIRT, E.: Ergebn. inn. Med. Kinderheilk., N.F.
 24, p. 80 (1966)
- 109.) WYNN, V., J. LANDON und E. WAWERAU:
 Lancet 1961, I: 69
- 110.) ZIMMERMANN, H.J.: Ann. N.Y. Acad. Sc. 104: 954 (1963)

An dieser Stelle möchte ich mich bei
Herrn Professor Dr. Fritz A. Pezold
für die Anregung der Arbeit, für die
freundliche Überlassung des Untersu-
chungsmaterials und die wohlwollende
Hilfe bei allen aufgetretenen Proble-
men bedanken.

Lebenslauf

Ich wurde am 27. Februar 1943 in Berlin als Sohn des Studienrates Adolf Tromm und seiner Ehefrau Elsa, geb. Koch, geboren. Da die Wohnung meiner Eltern in Berlin ausgebombt wurde, verbrachte ich meine Kindheits- und Jugendjahre auf dem Bauerngut meiner Großmutter in Melzow, Krs. Angermünde, in der Mark Brandenburg.

Diese Jahren waren gekennzeichnet durch Schikanen und Verfolgungen politischer Art. Mein Vater wurde wegen seiner antikommunistischen Haltung aus dem Schuldienst entlassen. Ich hatte, da ich als einziger Schüler der Grund- und Oberschule keiner kommunistischen Organisation angehörte (wir zur "besitzenden Klasse" zählten und aktiv in der Evangelischen Kirche tätig waren) Drohungen und Nachteile zu überstehen.

Im Jahr 1958 erreichten die politischen Repressalien ein solches Ausmaß, daß wir nach West-Berlin flohen.

Hier besuchte ich zunächst die Bertha-von Suttnerschule und gewann bei einem Wettbewerb ein volles Stipendium für das Jahr 1960/61 an eine amerikanische preparatory school in Massachusetts, U.S.A., wo ich auch meine amerikanische Reifeprüfung ablegte.

1962 bestand ich nach meiner Rückkehr nach Deutschland das deutsche Abitur und begann im Wintersemester 1962/63 mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin.

Hier legte ich auch meine Zwischenprüfungen fristgerecht und mit gutem Erfolg ab. Das Sommersemester 1966 verbrachte ich in Wien.

Im Wintersemester 1968/69 bestand ich das medizinische Staatsexamen in Berlin mit gutem Erfolg.

Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung der Nordseeklinik in Westerland/Sylt tätig.

Druck:

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
der Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde
der Freien Universität Berlin e. V.
Pächter: Franz Augustin
1 Berlin 33, Garystr. 45

